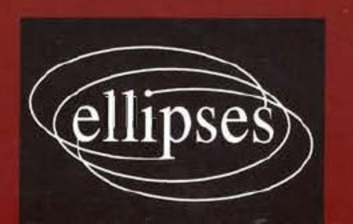


Sylvain Choquet
Richard Delarue

HÉMATOLOGIE

dossiers originaux, annales
et dossiers transversaux
corrigés et commentés

iconographie
et grilles de correction



AVANT-PROPOS

La réussite à l'examen national classant du second cycle des études médicales est le résultat de connaissances théoriques et pratiques solides associées à un entraînement régulier à l'épreuve. Les ouvrages de la collection « les dossiers du DCEM » cherchent à concilier ce double objectif.

Les groupes d'auteurs, spécialistes dans leur discipline, se composent d'hospitalo-universitaires confirmés et de jeunes praticiens. Les dossiers associent cas cliniques originaux et dossiers d'annales. Les dossiers originaux regroupent l'ensemble des questions de la spécialité tout en introduisant des dossiers transversaux, dans l'esprit du nouveau programme. Une correction avec un barème sur 100 points pour chaque dossier permet une auto-évaluation efficace. Des dossiers ont en outre été sélectionnés dans les sujets d'annales posés à l'Internat pour leur caractère classique ou récurrent, ou bien parce qu'ils font appel à des notions plus inhabituelles. Pour chacun, une proposition de correction et de barème vous permet de vous mettre dans les conditions de l'examen.

Enfin, chaque dossier est complété par un commentaire des auteurs : courte mise au point, rappel de cours, notion scientifique nouvelle avec d'éventuelles références bibliographiques, ou simple commentaire sur les pièges et embûches du dossier, vous permettront de compléter vos connaissances sur le sujet proposé.

Bonne réussite à tous.

PROGRAMME

MODULE 1. APPRENTISSAGE DE L'EXERCICE MÉDICAL

Question 4. Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale : prescriptions utiles et inutiles

MODULE 8. IMMUNOPATHOLOGIE – RÉACTION INFLAMMATOIRE

Question 126. Immunoglobuline monoclonale

Question 127. Transplantation d'organes : aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux

MODULE 10. CANCÉROLOGIE – ONCOHÉMATOLOGIE

Question 141. Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade

Question 143. Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir

Question 161. Dysmyélopoïèse

Question 162. Leucémies aiguës

Question 163. Leucémies lymphoïdes chroniques

Question 164. Lymphomes malins

Question 165. Maladie de Vaquez

Question 166. Myélome multiple des os

MODULE 11. SYNTHÈSE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE – DE LA PLAINTE DU PATIENT À LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE – URGENCES

Question 178. Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance

DEUXIÈME PARTIE. MALADIES ET GRANDS SYNDROMES

Question 222. Anémie par carence martiale

TROISIÈME PARTIE. ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

TABLE DES MATIÈRES

Dossier 1

Vous voyez en consultation une patiente de 48 ans pour avis sur un hémogramme anormal. Son examen physique est normal.

Hémogramme :

- Hémoglobine : 12,4 g/dl
- VGM : 93 μm^3
- CCMH : 33 %
- Réticulocytes : 50 000/mm^3
- Leucocytes : 12 000/mm^3
- Polynucléaires neutrophiles : 9 500/mm^3
- Polynucléaires éosinophiles : 100/mm^3
- Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
- Lymphocytes : 2 000/mm^3
- Monocytes : 400/mm^3
- Plaquettes : 430 000/mm^3

Question 1 Quelles anomalies de l'hémogramme présente cette patiente ?

Question 2 Quelles sont les principales étiologies à évoquer ?

Vous ne retrouvez aucune cause et vous décidez de la surveiller. Quatre mois après, les chiffres sont :

- Hémoglobine : 11,6 g/dl
- VGM : 93 μm^3
- CCMH : 33 %
- Réticulocytes : 40 000/mm^3
- Leucocytes : 13 500/mm^3
- Polynucléaires neutrophiles : 10 600/mm^3
- Polynucléaires éosinophiles : 100/mm^3
- Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
- Lymphocytes : 2 200/mm^3
- Monocytes : 600/mm^3
- Plaquettes : 610 000/mm^3

Question 3 Quelle cause simple peut expliquer le bilan biologique ?

Question 4 Citez 4 examens complémentaires pouvant le mettre en évidence.

Une splénomégalie (2 cm sous l'auvent costal gauche) est apparue, ainsi qu'une fébricule à 38 °C.

Question 5 Comment recherche-t-on une splénomégalie à l'examen physique ?

Question 6 Quel examen morphologique de 1re intention demandez-vous pour explorer cette splénomégalie ?

Question 7 Quelles causes infectieuses devez-vous systématiquement rechercher ?

Question 8 Quelles autres causes peuvent expliquer l'ensemble du tableau ?

Toutes vos explorations sont négatives.

Question 9 Discutez l'indication d'une ponction-biopsie splénique dans cette situation.

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

13 points

Quelles anomalies de l'hémogramme présente cette patiente ?

- Hyperleucocytose : .... 3 points
  - car supérieur à 10 000/mm^3 .... 2 points
- À polynucléaires neutrophiles : .... 3 points
  - car supérieur à 7 000/mm^3 .... 2 points
- Isolée .... 3 points

Question 2

22 points

Quelles sont les principales étiologies à évoquer ?

- Tabac .... 3 points
- Médicaments : .... 3 points
  - prise de corticoïdes .... 1 point
  - prise de Lithium .... 1 point
- Infection localisée ou généralisée .... 4 points
- Maladies systémique : .... 2 points
  - syndrome de Sweet .... NC
  - périartérite noueuse .... NC
  - poly-arthrite rhumatoïde .... NC
  - maladie de Still .... NC
- Hémopathie : .... 2 points
  - syndrome lymphoprolifératif .... 2 points
- Tumeur solide .... 2 points
- Toute cause de nécrose tissulaire .... 2 points

Vous ne retrouvez aucune cause et vous décidez de la surveiller. Quatre mois après, les chiffres sont :

Hémoglobine : 11,6 g/dl
VGM : 93 μm^3
CCMH : 33 %
Réticulocytes : 40 000/mm^3
Leucocytes : 13 500/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 10 600/mm^3
Polynucléaires éosinophiles : 100/mm^3
Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
Lymphocytes : 2 200/mm^3
Monocytes : 600/mm^3
Plaquettes : 610 000/mm^3

Question 3 Quelle cause simple peut expliquer le bilan biologique ?

10 points

- Syndrome inflammatoire chronique .... 4 points
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles .... 2 points
- Anémie normochrome normocytaire arégénérative .... 2 points
- Thrombocytose .... 2 points

Question 4 Citez 4 examens complémentaires pouvant le mettre en évidence.

4 points

- CRP .... 1 point
- VS .... 1 point
- Fibrinémie .... 1 point
- Électrophorèse des protides sériques :
  hyper-α2-globulinémie .... 1 point

Une splénomégalie (2 cm sous l'auvent costal gauche) est apparue, ainsi qu'une fébricule à 38 °C.

Question 5 Comment recherche-t-on une splénomégalie à l'examen physique ?

6 points

- Patient en décubitus dorsal, jambes semi-fléchies .... 1 point
- Voire en décubitus latéral droit .... 1 point
- Palpation du flanc gauche en remontant
  progressivement vers l'hypochondre gauche .... 2 points
- En demandant au patient d'avoir une inspiration
  profonde .... 2 points

Question 6 Quel examen morphologique de 1re intention demandez-vous pour explorer cette splénomégalie ?

10 points

- Échographie et doppler abdominal : .... 3 points
  - o taille de la rate .... 1 point
  - o aspect : parenchyme homogène ou nodulaire .... 1 point
  - o vaisseaux : recherche de signes d'hypertension
    portale (débit et flux porte, perméabilisation
    de la veine ombilicale) .... 2 points
  - o ascite .... 1 point
  - o pathologie hépatique associée (cirrhose ?) .... 2 points

Question 7
17 points

Quelles causes infectieuses devez-vous systématiquement rechercher ?

- Bactériennes : .... 2 points
  - o endocardite d'Osler .... 1 point
  - o abcès splénique .... NC
  - o tuberculose .... 1 point
  - o septicémie .... 1 point
  - o brucellose .... 1 point
- Virus : .... 2 points
  - o mononucléose infectieuse .... 2 points
  - o VIH .... 1 point
- Parasites : .... 2 points
  - o paludisme .... 2 points
  - o leishmaniose .... NC
- Fongiques : .... 1 point
  - o candidose .... 1 point

Question 8
12 points

Quelles autres causes peuvent expliquer l'ensemble du tableau ?

- Hémopathie : .... 3 points
  - o lymphome ou maladie de Hodgkin .... 3 points
- Car :
  - o fébricule .... 2 points
  - o splénomégalie .... 2 points
  - o syndrome inflammatoire .... 2 points

Toutes vos explorations sont négatives.

Question 9
6 points

Discutez l'indication d'une ponction-biopsie splénique dans cette situation.

- Acte formellement contre-indiqué .... 3 points
- Car dangereux (hématomes...) .... 1 point
- Si une histologie de la rate est nécessaire, indication à une splénectomie à visée diagnostique .... 2 points

COMMENTAIRES

L'exploration diagnostique d'une splénomégalie homogène isolée est toujours difficile. Rares sont les explorations paracliniques nécessaires :

- recherche d'hypertension portale qui est la principale cause de splénomégalie en France,
- éliminer un processus infectieux : ne pas oublier l'endocardite subaiguë ++,
- éliminer les rares maladies systémiques : lupus, polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Felty),
- évoquer la possibilité d'une maladie de surcharge (Gaucher...).

Les splénomégalies d'origine tumorale sont quasiment exclusivement hématologiques : les tumeurs vasculaires ou les métastases spléniques sont plus qu'exceptionnelles. En faveur de l'origine lymphomateuse, il faut rechercher un syndrome ganglionnaire superficiel et profond. Pour les splénomégalies d'origine myéloïdes, la formule sanguine et le frottis sanguin (recherche de dacryocytes et d'une érythromyélémie dans le cadre d'une splénomégalie myéloïde...) sont souvent suffisants.

Ne pas oublier dans les causes hématologiques de splénomégalie isolée l'hémolyse chronique, même en l'absence d'anémie (hémolyse compensée) : faire des réticulocytes +++.

Si vous êtes en présence d'une splénomégalie homogène sans étiologie retrouvée après un bilan complet, une simple surveillance est possible. Mais si la splénomégalie est hétérogène, une splénectomie diagnostique est indiquée.

Le syndrome inflammatoire a des conséquences hématologiques sur les 3 lignées : thrombocytose, polynucléose, anémie. Cette anémie est d'abord normochrome normocytaire arégénérative, puis devient progressivement microcytaire.

Dossier 2

Un homme de 59 ans, sans antécédent particulier, fumeur d'un demi-paquet par jour depuis 20 ans, sans traitement hormis une hypertension traitée par bêtabloquant, consulte son généraliste pour des céphalées. À l'interrogatoire il signale des troubles du langage apparus la veille brutalement et disparus en l'espace d'une demi-heure. La tension artérielle est à 135/80, les artères temporales sont symétriques et bien battantes. Il n'existe pas de syndrome tumoral. La NFS est la suivante :

Leucocytes 15 000/mm^3 (13 000/mm^3 neutrophiles, 1 800/mm^3 lymphocytes), hémoglobine 19 g/dl, hématocrite 59 %, plaquettes 490 000/mm^3. VS = 1 mm à 1 heure. Ionogramme sanguin normal.

Question 1 Quel est le diagnostic le plus probable ? Justifiez-le ?

Question 2 Quels examens demandez-vous pour établir le diagnostic ?

Question 3 Quel est votre traitement dans l'immédiat ? Pourquoi ?

Question 4 Quels sont les traitements possibles à plus long terme ? Décrivez brièvement leurs avantages et inconvénients.

Question 5 Sur quel critère adaptez-vous le traitement ?

Question 6 Quels autres signes cliniques peuvent se rencontrer dans cette maladie ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

24 points

Quel est le diagnostic le plus probable ? Justifiez-le ?

- Maladie de Vaquez (polyglobulie primitive) .... 8 points
- 59 ans .... 2 points
- AIT probable (complication thrombotique) .... 2 points
- Polyglobulie (Hte augmenté) .... 4 points
- Hyperleucocytose à neutrophiles .... 3 points
- Thrombocytose .... 3 points
- VS effondrée .... 2 points

Question 2

16 points

Quels examens demandez-vous pour établir le diagnostic ?

- Masse globulaire totale = confirmation polyglobulie vraie .... 6 points
- Échographie abdominale : recherche causes secondaires + splénomégalie éventuelle .... 3 points
- GDS ou saturation digitale (SaO_2) : recherche hypoxie ... 3 points
- Dosage érythropoïétine : attendue normale ou basse .... 2 points
- Dosage B12 .... 2 points

Question 3

10 points

Quel est votre traitement dans l'immédiat ? Pourquoi ?

- Saignées (200-300 cc, 1 à 3 fois par semaine au début). 6 points
- Urgence : AIT .... 2 points
- But : hématocrite rapidement ≤ 45 % .... 2 points

Question 4

22 points

Quels sont les traitements possibles à plus long terme ? Décrivez brièvement leurs avantages et inconvénients.

- Saignées en chronique : .... 4 points
  - o avantages = rapide, non leucémogène .... 2 points
  - o inconvénients = augmente le risque de myélofibrose, thrombocytose .... 2 points
- Hydroxyurée (HYDREA®) ou Pipobroman (VERCYTE®) :.. 4 points
  - o avantages = facile d'utilisation, bien supporté. .... 2 points
  - o inconvénients = leucémogène (au moins en théorie). Ulcérations cutanées (rares, Hydroxyurée > Pipobroman) .... 2 points
- Phosphore 32 : .... 2 points
  - o avantages = simplicité d'emploi (1 injection efficace > 1 an). .... 2 points
  - o inconvénients = leucémogène .... 2 points

Question 5

8 points

Sur quel critère adaptez-vous le traitement ?

- Taux d'hématocrite .... 4 points
- But : ≤ 45 % (43 % chez la femme) .... 4 points

Question 6

20 points

Quels autres signes cliniques peuvent se rencontrer dans cette maladie ?

- Acouphènes .... 2 points
- Phosphènes .... 2 points
- Autres accidents thrombotiques .... 2 points
- Hémorragies .... 2 points
- Goutte, lithiases uriques .... 2 points
- Prurit à l'eau .... 2 points
- HTA .... 2 points
- Érythrose faciale .... 2 points
- Splénomégalie .... 2 points
- Trouble des fonctions supérieures .... 2 points

COMMENTAIRES

La polyglobulie est définie par un taux d'hématocrite ou d'hémoglobine supérieur à la normale.

La première cause de polyglobulie est la déshydratation, elle doit toujours être recherchée avant de lancer des explorations inutiles.

La première étape diagnostique consiste à confirmer qu'il s'agit d'une polyglobulie vraie, le seul examen permettant formellement de l'établir est la masse globulaire totale (MGT). Celle-ci est associée à une masse plasmatique globale. Les résultats sont exprimés en fonction des normes pour l'âge et la surface corporelle. La polyglobulie vraie est définie par une MGT ≥ 25 % par rapport à la normale. Les hématocrites ≥ 60 % correspondent toujours à des polyglobulies vraies, la MGT est donc inutile (pour l'Internat, faire la MGT dans tous les cas !).

La deuxième étape diagnostique consiste à éliminer une cause secondaire : échographie abdominale et GDS ou saturation digitale sont suffisants.

La troisième étape est la confirmation du Vaquez : elle nécessite :

- soit un critère majeur :
  - splénomégalie palpable,
  - clone au caryotype (le caryotype est un examen de deuxième intention) ;
- soit 2 critères mineurs :
  - splénomégalie en échographie,
  - neutrophiles > 10 000/mm^3,
  - plaquettes > 450 000/mm^3,
  - érythropoïétine trop basse pour le taux d'hémoglobine,
  - B12 élevée,
  - phosphatases alcalines leucocytaires élevées (examen en voie d'abandon),
  - pousse spontanée des précurseurs érythroïdes en l'absence d'érythropoïétine (examen de deuxième intention, limité à certains laboratoires).

Le traitement vise à obtenir un hématocrite ≤ 45 % chez l'homme, ≤ 43 % chez la femme.

Les critères d'urgence sont :

- AVC ou autre thrombose,
- HTA maligne,
- trouble hémorragique,
- priapisme,
- troubles des fonctions supérieures,
- Hte ≥ 60 %.

La saignée est le traitement de l'urgence et du patient jeune. Elle augmente le risque de myélofibrose. Elle doit être évitée en cas de thrombocytose.

L'Hydroxyurée ou le Pipobroman sont les molécules les plus utilisées. Le risque leucémogène est faible.

Le phosphore 32, agissant directement au contact de la moelle, est très rarement utilisé. Il doit être réservé aux patients grabataires, très âgés ou dont le suivi est impossible.

D'après une large étude récente, l'aspirine semble diminuer le risque de thrombose.

Sous traitement bien conduit, l'espérance de vie est proche de celle de la population.

Dossier 3

Vous voyez en consultation un patient de 28 ans avec l'hémogramme suivant :

Hémoglobine : 13,4 g/dl
VGM : 92 μ^3
Réticulocytes : 43 000/mm^3
Leucocytes : 8 000/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 33 %
Polynucléaires éosinophiles : 16 %
Polynucléaires basophiles : 1 %
Lymphocytes : 40 %
Monocytes : 10 %
Plaquettes : 400 000/mm^3

Question 1 Quelles sont les anomalies de l'hémogramme ?

Question 2 Que recherchez-vous pour les expliquer ?

Question 3 Quelles sont les complications possibles de cette(ces) anomalie(s) biologique(s) ?

Question 4 Le fait de savoir que ce patient n'a jamais voyagé hors de France modifie-t-il votre prise en charge ?

Question 5 Quels examens complémentaires proposez-vous ?

Votre bilan est négatif.

Question 6 Que lui proposez-vous ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
16 points

Quelles sont les anomalies de l'hémogramme ?

- Hyperéosinophilie .... 10 points
- Car éosinophiles supérieur à 500/mm^3 .... 6 points

Question 2
33 points

Que recherchez-vous pour les expliquer ?

- Notion d'antériorité de l'hyperéosinophilie (hémogrammes anciens) .... 5 points
- Affection allergique : asthme .... 5 points
- Allergie et prise médicamenteuse .... 5 points
- Dermatose prurigène, eczéma .... 4 points
- Parasitose (helminthes) avec notion de voyage à l'étranger .... 5 points
- Adénopathies et splénomégalie en rapport avec une hémopathie .... 5 points
- Signes (cutanés) de vascularite .... 4 points

Question 3
10 points

Quelles sont les complications possibles de cette(ces) anomalie(s) biologique(s) ?

- Risque de lésions tissulaires dans les hyperéosinophilies importantes (supérieures à 1 500/mm^3) .... 6 points
- Donc peu probable ici .... NC
- Risque en particulier de fibrose myocardique .... 4 points

Question 4
13 points

Le fait de savoir que ce patient n'a jamais voyagé hors de France modifie-t-il votre prise en charge ?

- Oui .... 3 points
- Les seuls parasites autochtones donnant des hyperéosinophilies sont :
  - o Toxocara canis .... 2 points
  - o Oxyures .... 2 points
  - o Ascaris .... 2 points
  - o Taenia .... 2 points
  - o Douves .... 2 points

Question 5 Quels examens complémentaires proposez-vous ?

14 points

• Recherche d'un syndrome inflammatoire biologique (VS, CRP...) .... 7 points • Examen parasitologique des selles .... 7 points

Votre bilan est négatif.

Question 6 Que lui proposez-vous ?

14 points

• Traitement antiparasitaire d'épreuve : .... 4 points o par un anti-helminthe d'action large .... 2 points o car hyperéosinophilie modérée .... 2 points o sans syndrome inflammatoire .... 2 points • Surveillance de l'hémogramme à trois mois .... 4 points • Si absence de normalisation et pas d'aggravation : simple surveillance .... NC

COMMENTAIRES

Les causes parasitaires autochtones sont à connaître, ainsi que leurs critères diagnostiques.

En pratique, hors les hyperéosinophilies majeures, supérieures à 1 500/mm^3 (à risque de complication), et en l'absence de syndrome inflammatoire, une simple surveillance est suffisante si aucune cause n'a été identifiée.

Parmi les causes hématologiques d'hyperéosinophilie, il faut retenir la leucémie myéloïde chronique (diagnostic évoqué souvent sur d'autres anomalies de l'hémogramme) et la maladie de Hodgkin. Certaines tumeurs solides ont été rapportées comme cause d'hyperéosinophilie.

À part, le syndrome hyperéosinophilique qui se manifeste par une hyperéosinophilie souvent majeure, avec des complications tissulaires, et qui est un équivalent de « syndrome myéloprolifératif des éosinophiles ». Une anomalie moléculaire a récemment été isolée chez certains patients (transcrit FIP1L1 - PDGFRA).

Comme dans quasiment tous les problèmes d'explication d'anomalies de l'hémogramme, il faut noter l'importance de récupérer des examens antérieurs pour juger de l'ancienneté et de l'évolutivité des anomalies.

Enfin, évidemment, les normales de l'hémogramme d'un adulte sain sont à connaître par cœur...

Dossier 4

Un homme de 29 ans est hospitalisé pour le traitement d'induction d'une leucémie myéloblastique (LAM2). À l'issue de l'induction par Aracytine et Daunorubicine, on s'attend à une aplasie d'environ 3 semaines, durant lesquelles la patiente nécessitera des transfusions plaquettaires et érythrocytaires.

Question 1 Quel est votre bilan prétransfusionnel ?

Question 2 Comment légalement doit se faire la détermination du groupe sanguin, au laboratoire ?

Question 3 Quels sont les examens effectués chez les donneurs de sang ?

Question 4 Dans quelles circonstances un don doit être refusé et repoussé de 4 mois ? Un donneur a eu des soins dentaires la veille, peut-il donner son sang ?

Question 5 Quels types de produits sanguins prévoyez-vous chez ce patient ?

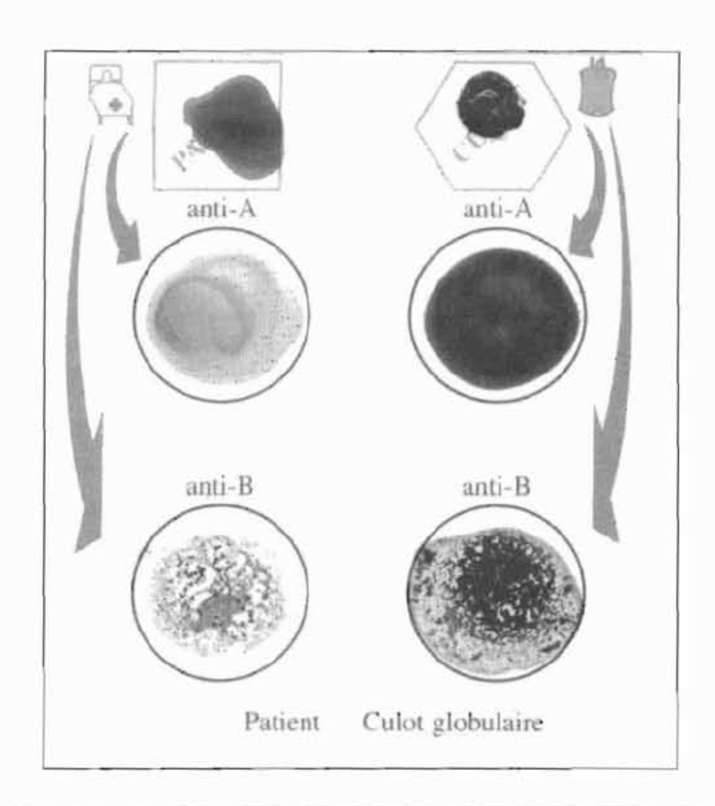
Au moment d'une transfusion de plaquettes, il frissonne et présente un rash cutané, la température est à 38,8 °C.

Question 6 Quel est le diagnostic le plus probable ? Que faites-vous dans l'immédiat ?

Le patient doit être transfusé en culots globulaires.

Question 7 Quelles sont les obligations légales de l'équipe soignante, une fois les culots livrés par le centre de transfusion ?

Le contrôle est présenté sur la figure.



Question 8 Interprétez les résultats.

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

16 points

Quel est votre bilan prétransfusionnel ?

- Groupe, Rhésus : 2 déterminations ... 6 points
- Phénotype érythrocytaire élargi ... 3 points
- RAI ... 3 points
- Sérologies = VIH 1 et 2, VHC, VHB, CMV (intérêt si allogreffe possible), HTLV 1 ... 4 points

Question 2

10 points

Comment légalement doit se faire la détermination du groupe sanguin, au laboratoire ?

- Groupe par 2 techniques (Beth Vincent et Simonin) ... 4 points
- Par 2 techniciens (ou un automate) ... 2 points
- 2 lots de réactifs ... 2 points
- Sur 2 prélèvements effectués à des instants différents ... 2 points

Question 3

18 points

Quels sont les examens effectués chez les donneurs de sang ?

- NFS ... 4 points
- Groupe/Rhésus/RAI ... 4 points
- Sérologies = VIH 1 et 2, AgHBs, Ac anti-HBc, VHC, HTLV 1 et 2, syphilis ... 4 points
- PCR VIH et VHC ... 3 points
- ALAT ... 3 points

Question 4

10 points

Dans quelles circonstances un don doit être refusé et repoussé de 4 mois ? Un donneur a eu des soins dentaires la veille, peut-il donner son sang ?

- Relation sexuelle non protégée ou récente avec un nouveau partenaire ... 2 points
- Exposition au sang (sauf transfusion = contre-indication définitive) ... 2 points
- Risque iatrogène : AG, endoscopie, chirurgie ... 2 points
- Piercing, tatouage ... 2 points
- Transfusion à 72 heures de tout soin dentaire ... 2 points

Question 5
10 points

Quels types de produits sanguins prévoyez-vous chez ce patient ?

- De façon générale, allogreffe possible dans l'avenir = produits CMV- (si patiente CMV- ou sérologie inconnue) .. 2 points
- Irradiés si une greffe est prévue dans le mois : *a priori* pas dans le cas présent.. NC
- Concentrés érythrocytaires = isogroupe, isorhésus, phénotypés .... 4 points
- Plaquettes = CPA (culots plaquettaires d'aphérèse) .... 4 points

Au moment d'une transfusion de plaquettes, il frissonne et présente un rash cutané, la température est à 38,8 °C.

Question 6
20 points

Quel est le diagnostic le plus probable ? Que faites-vous dans l'immédiat ?

- Syndrome frissons-hyperthermie .... 4 points
- Arrêt de la transfusion .... 4 points
- POLARAMINE (ou autre anti-histaminique) 1 ampoule et/ou HSHC 50 à 100 mg (ou autre corticoïde) .... 4 points
- Noter l'incident sur le dossier transfusionnel .... 2 points
- Déclarer l'incident au centre de transfusion....................... 2 points
- Envoyer la poche au centre de transfusion .... 2 points
- Recherche d'anticorps anti-HLA, hémocultures.................. 2 points

Le patient doit être transfusé en culots globulaires.

Question 7
12 points

Quelles sont les obligations légales de l'équipe soignante, une fois les culots livrés par le centre de transfusion ?

- Vérification du groupe ABO Rh des culots et du patient ....4 points
- Vérification du groupe (technique Beth Vincent) au lit du patient (pour chaque culot) ....4 points
- Fiche de traçabilité transfusionnelle : n° du culot, signature de l'infirmier et du médecin, à envoyer au centre de transfusion...4 points

Le contrôle est présenté sur la figure.

Question 8
4 points

Interprétez les résultats.

- Figure = test de Beth Vincent. Pas d'agglutination avec l'anti-A, agglutination avec l'anti-B : patient et donneurs sont du groupe B. Transfusion possible .... 4 points

COMMENTAIRES

La transfusion sanguine est à la frontière entre l'hématologie et la médecine légale.

Les contre-indications au don sont :

- impossibilité de donner 400 à 600 cc de sang (angor...),
- report de 72 h = soins dentaires,
- report de 7 jours = infection, traitement ATB,
- report de 4 mois = cf. correction question 4,
- report jusqu'à une nouvelle évaluation = plaie au lieu de ponction, infection chronique, traitement IV ou nasal, multipartenariat sexuel, homosexualité masculine,
- contre-indication définitive = positivité VIH, VHB, VHC, HTLV1, transfusion, allogreffe de cellules souches, greffe d'organe.

Les PCR VIH et VHC sont obligatoires depuis juillet 2001.

Le groupe standard comporte = ABO Dd C cEe kell.

Le phénotype élargi comporte = kidd (JKa et JKb), Duffya et Duffyb, MNSs.

En cas d'accident transfusionnel : au moindre doute arrêter la perfusion et signaler l'incident au CTS. En pratique courante, lors des épisodes de frissons-hyperthermie sous plaquette, un médecin peut, selon son expérience, poursuivre la transfusion, s'il estime les signes bénins et typiques. Pour l'Internat il est préférable de toujours arrêter la perfusion. Dans tous les cas il faut notifier l'incident sur la fiche de suivi transfusionnel.

Risques actuels =

- VIH : 1/6 500 000. La fenêtre sérologique (patient atteint à sérologie négative) est de 22 j, 11 j avec la PCR,
- VHC : 1/5 000 000. La fenêtre sérologique est de 66 j, 7 j avec la PCR,
- VHB : 1/450 000. L'AgHBs se positive entre 25 et 109 j,
- HTLV1 : 1/8 000 000,
- décès transfusionnels en France : 1/300 000 produits.

Une complication transfusionnelle décrite récemment semble sous-estimée : il s'agit d'une insuffisance ventilatoire avec infiltration pulmonaire, sans OAP, de résolution spontanée, plus fréquente dans les hémopathies malignes (TRALI des Anglo-Saxons pour *Transfusion Related Acute Lung Injury*). Son traitement est symptomatique. Le donneur doit alors être recherché car il est considéré à risque de reproduire le même effet avec un don ultérieur.

Dossier 5

Une patiente de 16 ans consulte pour une fièvre à 39 °C et une asthénie apparues il y a 48 heures. Elle n'a aucun antécédent. Ses vaccins sont à jour.

Il existe des adénopathies cervicales de 1,5 cm de diamètre, sensibles.

L'hémogramme retrouve une hyperlymphocytose à 5 600/mm^3.

Question 1 Quel élément clinique manque à votre observation ?

Cet élément est retrouvé.

Question 2 Quel est le principal diagnostic compatible ?

Question 3 Quel est l'aspect du frottis sanguin dans ce cas ?

Question 4 Un immunophénotype des lymphocytes du sang vous paraît-il nécessaire ?

Il existe à l'examen un débord splénique de 2 cm et biologiquement une cytolyse et une cholestase hépatique.

Question 5 Cela remet-il en cause votre diagnostic ? Quel est le principal diagnostic différentiel ?

Question 6 Quelle est la principale étiologie à évoquer ? quelles sont les stratégies possibles pour l'affirmer ?

Question 7 Quel traitement proposez-vous ?

Question 8 Quelle est l'évolution en général ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
10 points

Quel élément clinique manque à votre observation ?

- **Angine érythémateuse ou pseudo-membraneuse .... 10 points**

Cet élément est retrouvé.

Question 2
10 points

Quel est le principal diagnostic compatible ?

- **Mononucléose infectieuse .... 10 points**

Question 3
11 points

Quel est l'aspect du frottis sanguin dans ce cas ?

- **Frottis polymorphe .... 5 points**
- **Présence de cellules lymphoïdes de grande taille .... 3 points**
- **Hyperbasophiles .... 3 points**

Question 4
8 points

Un immunophénotype des lymphocytes du sang vous paraît-il nécessaire ?

- **Non .... 4 points**
- **Car hyperlymphocytose aiguë probable .... 4 points**

Il existe à l'examen un débord splénique de 2 cm et biologiquement une cytolyse et une cholestase hépatique.

Question 5
12 points

Cela remet-il en cause votre diagnostic ? Quel est le principal diagnostic différentiel ?

- **Non .... 2 points**
- **Ces anomalies sont fréquentes dans les cas de mononucléose infectieuse .... 3 points**
- **Le principal diagnostic différentiel est une leucémie aiguë .... 2 points**
- **En particulier lymphoblastique .... 2 points**
- **Devant :**
  - o **l'âge .... 1 point**
  - o **le syndrome ganglionnaire et splénique .... 1 point**
  - o **l'hyperlymphocytose .... 1 point**

Question 6

24 points

Quelle est la principale étiologie à évoquer ? Quelles sont les stratégies possibles pour l'affirmer ?

- Infection aiguë par l'EBV, que l'on affirme par : .... 6 points
  - o MNI test.. 4 points
  - o confirmé par le test de Paul Bunnel et Davidson si positif.. 3 points
  - o ou .... 1 point
  - o sérologie EBV.. 6 points
  - o avec recherche d'IgM anti-VCA .... 4 points

Question 7

10 points

Quel traitement proposez-vous ?

- Repos .... 4 points
- Reprise de l'école en fonction de l'asthénie .... 3 points
- Traitement symptomatique de la fièvre : paracétamol....... 3 points
- Traitement symptomatique de l'angine (odynophagie) : antalgiques .... NC

Question 8

15 points

Quelle est l'évolution en général ?

- Pathologie bénigne... 4 points
- Persistance de l'asthénie pendant plusieurs semaines .... 3 points
- Disparition des adénopathies .... 2 points
- De la fièvre .... 2 points
- Des anomalies hématologiques .... 2 points
- En quelques jours.. 2 points

COMMENTAIRES

La mononucléose infectieuse est de diagnostic souvent facile. Cependant parfois, la présentation clinique très « tumorale » (adénopathies volumineuses, splénomégalie) et/ou des caractéristiques cytologiques suspectes peuvent faire craindre une hémopathie (lymphome, LAL). Le phénotype des cellules circulantes permet alors de trancher. Dans la mononucléose, il s'agit de cellules T traduisant la réponse immunitaire normale anti-EBV.

Il existe très fréquemment une hépatite biologique au diagnostic, qui ne doit donc pas faire errer le diagnostic.

D'autres virus peuvent donner le même tableau (par exemple la primo-infection à CMV) mais sont à rechercher dans un second temps, en cas de négativité de la recherche de l'EBV.

Le diagnostic sérologique de la primo-infection à EBV fait maintenant le plus souvent appel à la mise en évidence d'IgM anti-VCA. Ne pas oublier que si vous demandez un MNI-test, il faut toujours confirmer un résultat positif par un test de Paul Bunnel et Davidson car il y a 10 % de faux positifs. Par contre, il n'y a pas de faux négatifs du MNI-test.

Le traitement n'est que symptomatique. Il faut prévenir les patients de l'asthénie souvent prolongée (avec risque de répercussion professionnelle ou scolaire).

Dossier 6

Une jeune femme de vingt ans vous est adressée pour prise en charge d'un syndrome médiastinal radiologique. Elle n'a aucun antécédent particulier.

Son histoire actuelle débute il y a 3 semaines avec une dyspnée initialement d'effort, puis s'aggravant progressivement pour devenir permanente. Une radiographie pulmonaire est réalisée.



Question 1 Interprétez la radiographie.

Question 2 Quels diagnostics peut-on évoquer à ce stade ?

Question 3 Quels signes cliniques en rapport avec une compression des organes de voisinage peut-on retrouver ?

Ces signes sont absents.

Question 4 Complétez votre examen clinique.

Celui-ci est normal.

Question 5 Quelle est votre stratégie pour arriver au diagnostic ?

Question 6 Quel est le résultat en cas de maladie de Hodgkin ?

Question 7 Quel est votre bilan avant traitement ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

6 points

Interprétez la radiographie.

- Masse tumorale d'allure ganglionnaire .... 2 points
- Du médiastin antérieur .... 2 points
- Sans anomalie du parenchyme pulmonaire .... 1 point
- Sans anomalie pleurale .... NC
- Avec un rapport tumeur/thorax supérieur à 0,35 .... 1 point

Question 2

8 points

Quels diagnostics peut-on évoquer à ce stade ?

- Avant tout une hémopathie : .... 2 points
  - o maladie de hodgkin .... 1 point
  - o lymphome non hodgkinien .... 1 point
  - o lymphome lymphoblastique .... NC
- Moins probable :
  - o sarcoïdose .... 1 point
  - o tuberculose .... 1 point
  - o adénopathies métastatiques d'une tumeur solide .... 1 point
  - o thymome .... 1 point

Question 3

15 points

Quels signes cliniques en rapport avec une compression des organes de voisinage peut-on retrouver ?

- Compression veineuse : .... 2 points
  - o syndrome cave supérieur .... 2 points
    - œdème en pèlerine .... 1 point
    - comblement des creux sus-claviculaires .... 1 point
    - circulation veineuse collatérale .... 1 point
- Compression nerveuse : .... 2 points
  - o nerf récurrent gauche dans son trajet intrathoracique ..... 1 point
  - o dysphonie .... 1 point
- Compression bronchique .... 1 point
  - o dyspnée expiratoire avec sibilants .... 1 point
- Compression trachéale .... 1 point
  - o dyspnée aux deux temps avec wheezing .... 1 point

Ces signes sont absents.

Question 4 Complétez votre examen clinique.

34 points

- Tolérance de la dyspnée .... 4 points
  - o impossibilité de parler .... 1 point
  - o tirage .... 1 point
  - o cyanose .... 1 point
  - o troubles de conscience .... 1 point
  - o asterixis .... 1 point
  - o sueurs .... 1 point
- Étiologie de la dyspnée .... 2 points
  - o antécédents cardiopulmonaires .... 1 point
  - o caractères de la dyspnée (inspiratoire et/ou expiratoire) .... 1 point
  - o autre signe fonctionnel pulmonaire .... 1 point
    - douleurs thoraciques .... NC
    - hémoptysie .... NC
    - toux .... NC
  - o signes auscultatoires (sibilants, crépitants, wheezing...) .. 1 point
- Étiologie de la tumeur .... 4 points
  - o antécédents particuliers (thymome...) .... 1 point
  - o signes généraux : .... 2 points
    - amaigrissement .... 1 point
    - sueurs nocturnes .... 1 point
    - fièvre .... 1 point
  - o prurit .... 1 point
  - o syndrome tumoral : .... 3 points
    - schéma des aires ganglionnaires superficielles .... 1 point
    - splénomégalie .... 1 point
    - hépatomégalie .... 1 point
    - amygdales .... 1 point

Celui-ci est normal.

Question 5 Quelle est votre stratégie pour arriver au diagnostic ?

11 points

- Le diagnostic est histologique .... 3 points
- Abord de la masse tumorale médiastinale .... 2 points
- Sous scanner, par médiastinoscopie ou par thoracotomie .... 2 points
- Et examen de la pièce d'exérèse :
  - o cytologique .... 1 point
  - o histologique .... 2 points
  - o immuno-histochimique .... 2 points

Question 6 Quel est le résultat en cas de maladie de Hodgkin ?

6 points

- Architecture ganglionnaire détruite, ... 1 point
- Fond cellulaire lymphoïde polymorphe, ... 1 point
- Cellules de Reed-Sternberg (volumineuses, multinucléées, gros nucléoles)... 2 points
- CD 20-, CD 3-, CD15+.. NC
- CD 30+.. 1 point
- Selon le type histologique :
  - o sclérose mutilante (scléronodulaire) ou non (cellularité mixte).. 1 point

Question 7 Quel est votre bilan avant traitement ?

20 points

- Hématologique :
  - o hémogramme... 2 points
  - o biopsie ostéomédullaire.. 2 points
  - o dosage des LDH .... 2 points
  - o dosage de l'albumine .... 1 point
- Évaluation du syndrome tumoral :
  - o sus-diaphragmatique : TDM thoracique sans et avec injection d'iode... 2 points
  - o examen ORL avec nasofibroscopie................................. 1 point
  - o sous-diaphragmatique : TDM abdominopelvien sans et avec injection d'iode.. 2 points
- Recherche d'une atteinte hépatique :
  - o dosage des phosphatases alcalines et des gamma GT .... 1 point
- Recherche d'un syndrome inflammatoire :
  - o VS .... 2 points
- Sérologie VIH .... 2 points
- Bilan préthérapeutique :
  - o créatininémie, ... 1 point
  - o bilan hépatique (bilirubine totale, ASAT, ALAT) .... 1 point
  - o échographie cardiaque .... 1 point

COMMENTAIRES

L'aspect radiologique est avant tout celui d'une hémopathie. Il n'y a aucun critère permettant d'en évoquer une plus que l'autre.

La sarcoïdose se présente plutôt avec des masses plus ou moins hilaires et symétriques. Les métastases ganglionnaires de tumeur solide sont rarement aussi volumineuses. Le thymome est souvent plus supérieur.

Le rapport tumeur/médiastin est un facteur pronostique majeur dans la maladie de Hodgkin lorsqu'il est supérieur à 0,35. Pour son calcul, on divise le diamètre maximal de la tumeur par la taille du médiastin mesuré en T5-T6 sur la radiographie pulmonaire de face. Parmi les autres facteurs de mauvais pronostic : l'âge, le sexe masculin, l'hypo-albuminémie, le stade IV, l'hyperleucocytose, la lymphopénie, les LDH élevées, le syndrome inflammatoire biologique... d'impact variable.

La recherche d'un syndrome compressif est fondamentale. En cas de compression veineuse, un traitement anticoagulant est obligatoire. Dans ces cas, le diagnostic histologique doit être fait en urgence pour permettre la mise en route d'un traitement à visée décompressive (corticoïdes surtout).

Le diagnostic de maladie de Hodgkin est toujours histologique. Il faut retenir l'aspect des cellules de Sternberg, que les 2 types histologiques les plus fréquents sont le type scléronodulaire et le type à cellularité mixte, et que les cellules expriment le CD30 sans exprimer de marqueurs de cellules T ou B.

Le bilan initial doit vous permettre :

- de faire le bilan lésionnel de la maladie : TDM, BOM...
- de rechercher des facteurs pronostiques : VS, albumine, LDH...
- de faire un bilan préthérapeutique.

Cette démarche est vraie pour toutes les maladies tumorales, hématologique ou non.



Dossier 7

Une jeune femme, âgée de 33 ans, est hospitalisée pour une fracture traumatique du poignet. Un traitement préventif par héparine de poids moléculaire (HBPM) en SC est débuté. Cette jeune femme a fait 3 phlébites surales (2 à droite et 1 à gauche). Elle travaille dans l'industrie chimique et manipule notamment du benzène. Elle est fumeuse (1 paquet/jour depuis 10 ans) et boit environ une bouteille de vin par jour et quelques menus apéritifs occasionnels. Ses antécédents médicaux, hormis les phlébites, sont une IVG, 2 fausses couches spontanées et de nombreuses infections urinaires traitées par BACTRIM® ; un bilan lipidique avait retrouvé des triglycérides à 2,5 fois la normale. Elle prend une pilule œstroprogestative de troisième génération (Éthinylestradiol + Désogestrel).

Question 1 Quels sont chez cette patiente les facteurs de risque de thrombose (hormis l'incident actuel) ?

L'activité anti-Xa est à 0,25 ui/ml alors que le TCA est à 2,5 fois le témoin.

Question 2 Commentez. Quelles hypothèses pourraient expliquer ces résultats ?

Le TP, le temps de thrombine, le fibrinogène et la NFS sont normaux.

Question 3 Quelle hypothèse permettrait d'expliquer les résultats biologiques et l'histoire clinique de la patiente ? Justifiez. Dans ce contexte, quels signes doit-on rechercher à l'examen clinique ? Quels examens biologiques demandez-vous pour le confirmer ?

Un bilan plus exhaustif permet d'exclure cette hypothèse et les TCA suivants s'avèrent normaux (le 1[er] prélèvement sera considéré comme une erreur technique). Vous apprenez alors que son père a fait une embolie pulmonaire à 40 ans et son oncle paternel des phlébites à répétition.

Question 4 Par ordre de fréquence quelle est l'étiologie à évoquer ? Comment le confirmer ? La contraception orale augmente-t-elle alors le risque thrombotique ?

Le diagnostic est confirmé.

Question 5 Quelle est votre prise en charge thérapeutique pour l'avenir ? Pourquoi ?

En post-opératoire, l'activité anti-Xa passe à 1,2 alors que la posologie n'a pas été modifiée.

Question 6 Quelles étiologies doit-on rechercher ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
22 points

Quels sont chez cette patiente les facteurs de risque de thrombose (hormis l'incident actuel) ?

- ATCD de phlébites .... 6 points
- ATCD de fausses couches .... 4 points
- Tabagisme .... 6 points
- Œstroprogestatifs de 3e génération .... 6 points

L'activité anti-Xa est à 0,25 ui/ml alors que le TCA est à 2,5 fois le témoin.

Question 2
16 points

Commentez. Quelles hypothèses pourraient expliquer ces résultats ?

- Activité anti-Xa normale en préventif, TCA trop allongé .... 4 points
- Syndrome inflammatoire .... 4 points
- CIVD .... 2 points
- Insuffisance hépatique .... 2 points
- Anticoagulant circulant (contre un facteur exploré par le TCA) .... 2 points
- Déficit constitutionnel en un facteur exploré par le TCA .... 2 points

Le TP, le temps de thrombine, le fibrinogène et la NFS sont normaux.

Question 3
20 points

Quelle hypothèse permettrait d'expliquer les résultats biologiques et l'histoire clinique de la patiente ? Justifiez. Dans ce contexte, quels signes doit-on rechercher à l'examen clinique ? Quels examens biologiques demandez-vous pour le confirmer ?

- Antiphospholipides .... 6 points
- TCA allongé, TP normal, ATCD de thromboses et de fausses couches. Jeune femme .... 6 points
- *Livedo reticularis*, ulcères cutanés (jambes +), vascularite (troubles neurologiques +) .... 4 points
- Recherche d'anticorps antiphospholipides, mélange plasma témoin + plasma du patient pour la mesure du TCA .... 4 points

Un bilan plus exhaustif permet d'exclure cette hypothèse et les TCA suivants s'avèrent normaux (le 1er prélèvement sera considéré comme une erreur technique). Vous apprenez alors que son père a fait une embolie pulmonaire à 40 ans et son oncle paternel des phlébites à répétition.

Question 4
16 points

Par ordre de fréquence quelle est l'étiologie à évoquer ? Comment le confirmer ? La contraception orale augmente-t-elle alors le risque thrombotique ?

- **Résistance à la protéine C activée (RPCa) .... 6 points**
- **Recherche de la mutation Leyden du facteur V en biologie moléculaire .... 6 points**
- **Forte augmentation des thromboses lors de l'association RPCa + contraception œstroprogestative (x 30 si hétérozygote, x 80 si homozygote) .... 4 points**

Le diagnostic est confirmé.

Question 5
12 points

Quelle est votre prise en charge thérapeutique pour l'avenir ? Pourquoi ?

- **AVK à vie .... 6 points**
- **Facteur de prédisposition et ≥ 2 épisodes thrombotiques .... 6 points**

En post-opératoire, l'activité anti-Xa passe à 1,2 alors que la posologie n'a pas été modifiée.

Question 6
14 points

Quelles étiologies doit-on rechercher ?

- **Erreur de laboratoire (refaire l'examen) .... 4 points**
- **Erreur de prescription ou surdosage à l'injection (erreur de l'infirmière) .... 4 points**
- **Insuffisance rénale aiguë .... 6 points**

COMMENTAIRES

Les thromboses peuvent être présentées à l'internat sous l'aspect essentiellement curatif/préventif. Il s'agira alors de cas sporadiques présentés par des cardiologues ou pneumologues. Si l'accent est porté sur les facteurs de prédisposition, surtout génétiques, l'auteur est probablement hématologue (spécialiste de l'hémostase).

Les facteurs acquis de thrombose sont essentiellement : le tabac, la contraception orale, l'immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale, un cancer, la grossesse (risque : $60/10^5$). Les œstroprogestatifs de troisième génération sont plus à risque que ceux de deuxième génération ($30\text{-}40/10^5$/an vs $20/10^5$/an).

L'incidence annuelle de thromboses veineuses profondes est de 2 à 3/1 000.

Un bilan de prédisposition génétique aux thromboses (thrombophilie) est recommandé dans les situations suivantes de thrombose :

- < 45 ans,
- récidive,
- insolite ou spontanée,
- ≥ 2 ATCD familiaux.

Le bilan génétique recommandé est :

- mutations du II et du V,
- protéines C et S (activités),
- antithrombine III,
- antiphospholipides (APL), anticoagulants circulants,
- activité facteur VIII,
- homocystéine (discuté).

V Leyden hétérozygote, déficits en protéine C ou S, mutation du II, hyperhamocystéinémie, augmentation du VIII, APL : risque faible (< 10 fois celui de la population).

Déficit en ATIII hétérozygote, V Leyden + autres facteurs de risque, V Leyden homozygote : risque intermédiaire (10 - 80 X).

Déficit en ATIII homozygote : risque élevé (> 100 X).

Les principales causes génétiques de fausses couches par thrombose sont : V Leyden, mutation du II, déficit en protéine S.

Sur le plan curatif : 1re thrombose = 3 à 6 mois d'anticoagulants. 2e épisode : 6 mois à un an (à vie si facteur de risque génétique). 3e épisode : AVK à vie. L'INR doit être traditionnellement entre 2 et 3 (> 3 en cas d'APL sévère).

Dossier 8

Un homme de 25 ans vous consulte à la demande de son médecin traitant pour une adénopathie inguinale droite isolée de 3 cm.

Question 1 Quels sont les points importants de votre examen clinique ?

Question 2 Quel geste est justifié en complément de l'examen clinique et qu'en attendez-vous ?

Le diagnostic de lymphome non hodgkinien est posé.

Question 3 Vous recherchez des adénopathies intra-abdominales. De quelles méthodes disposez-vous ? Pour chacune, quelles en sont les avantages et les inconvénients ?

Question 4 Vous recherchez des adénopathies médiastinales. Quel examen choisissez-vous ?

Question 5 Vous réalisez une biopsie ostéomédullaire. Décrivez-en la technique.

Question 6 Quels sont les 2 formes histologiques les plus fréquentes de lymphome non hodgkinien ?

Question 7 Quels sont les principales différences entre ces deux formes ?

Question 8 Quels sont les éléments simples pronostiques de ces maladies ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

32 points

Quels sont les points importants de votre examen clinique ?

- Caractères de l'adénopathie : .... 2 points
  - o consistance .... 1 point
  - o douleur .... 1 point
  - o régularité .... 1 point
  - o fixation .... 1 point
  - o signes inflammatoires locaux .... 1 point
- Autres aires ganglionnaires : .... 2 points
  - o schéma daté .... 1 point
  - o rate .... 1 point
  - o foie .... 1 point
  - o amygdales .... 1 point
- Signes généraux : .... 2 points
  - o fièvre .... 1 point
  - o état général .... 1 point
  - o poids .... 1 point
- Foyers infectieux : .... 2 points
  - o cutané, ... 1 point
  - o ano-génital .... 1 point
- En faveur d'une hémopathie : .... 1 point
  - o prurit .... 1 point
  - o sueurs nocturnes .... 1 point
- En faveur d'une tumeur solide : .... 2 points
  - o mélanome (peau, ongles) .... 1 point
  - o examen des organes génitaux .... 1 point
  - o et de la marge anale .... 1 point
  - o sarcome du membre inférieur droit .... 1 point
- Recherche de facteurs de risque VIH .... 1 point

Question 2

6 points

Quel geste est justifié en complément de l'examen clinique et qu'en attendez-vous ?

- Cytoponction ganglionnaire à l'aiguille .... 2 points
- Élément d'orientation .... 1 point
- Ne permet pas d'affirmer un diagnostic, mais de l'orienter .... 1 point
- Recherche de cellules tumorales .... 1 point
- Prélèvements bactériologiques si pus .... 1 point

Le diagnostic de lymphome non hodgkinien est posé.

Question 3
12 points

Vous recherchez des adénopathies intra-abdominales. De quelles méthodes disposez-vous ? Pour chacune, quelles en sont les avantages et les inconvénients ?

- Échographie abdominale : ... 3 points
  - o simple, pas d'injection d'iode, peu coûteux ... 1 point
  - o opérateur-dépendant, gênée par air digestif ... 1 point
- Tomodensitométrie sans et avec injection de produit de contraste : ... 3 points
  - o méthode de référence car bonne sensibilité ... 1 point
  - o mais injection d'iode ... 1 point
- Lymphographie bipédieuse : ... 1 point
  - o suivi au cours du temps, ganglions iliaques et inguinaux bien visualisés ... NC
  - o mais injection d'iode, difficultés techniques, accessibilité ... NC
  - o mais elle n'est plus aujourd'hui réalisée ... 1 point

Question 4
6 points

Vous recherchez des adénopathies médiastinales. Quel examen choisissez-vous ?

- Tomodensitométrie sans et avec injection de produit de contraste ... 6 points

Question 5
14 points

Vous réalisez une biopsie ostéomédullaire. Décrivez-en la technique.

- En crête iliaque postérieure ... 2 points
- Élimination des contre-indications : ... 1 point
  - o prise d'anticoagulants, troubles de l'hémostase ... 1 point
  - o thrombopénie profonde ... 1 point
  - o infection de la peau ... 1 point
- Désinfection soigneuse ... 1 point
- Anesthésie locale : ... 2 points
  - o à la xylocaïne sauf allergie ... 1 point
  - o de la peau, des tissus mous et du périoste ... 1 point
- Prélèvement avec un trocart ... 1 point
- Carotte de 1 à 2 cm ... 1 point
- Mise dans un liquide de fixation (formol, bouin...) ... 1 point

Question 6
10 points

Quels sont les 2 formes histologiques les plus fréquentes de lymphome non hodgkinien ?

- Lymphome folliculaire .... 5 points
- Lymphome à grandes cellules B .... 5 points

Question 7
14 points

Quels sont les principales différences entre ces deux formes ?

- Ce sont deux lymphomes de phénotypes B CD20+ .... 2 points
- Lymphome folliculaire :
  - o lymphome d'architecture nodulaire .... 2 points
  - o cellules de petite taille .... 2 points
  - o de présentation clinique et d'évolution indolente .... 2 points
- Lymphome à grandes cellules B :
  - o lymphome d'architecture diffuse.................................... 2 points
  - o cellules de grande taille.. 2 points
  - o de présentation clinique et d'évolution agressive .... 2 points

Question 8
6 points

Quels sont les éléments simples pronostiques de ces maladies ?

- Index pronostique international... 1 point
- Basé sur :
  - o l'âge : plus ou moins de 60 ans....................................... 1 point
  - o le stade : I-II ou III-IV.. 1 point
  - o les LDH : normales ou élevées .... 1 point
  - o l'état général : bon ou altéré... 1 point
- Ou index dérivé, le FLIPI, existe pour les lymphomes folliculaires... 1 point

COMMENTAIRES

L'exploration d'une adénopathie isolée doit avant tout regarder dans la zone drainée par le ganglion. Cette recherche doit être axée sur deux points : maladie tumorale solide (en pensant toujours au mélanome+++) et problème infectieux (pyogène cutané mais aussi maladie des griffes du chat...).

Il n'y a aucune contre-indication à la ponction ganglionnaire : c'est un examen fondamental d'orientation :

- la présence de pus franc (avec des polynucléaires neutrophiles altérés sur la lame) doit faire réaliser une culture bactériologique (écouvillon). Lorsque la culture est négative, en l'absence de prise d'antibiotique, pensez à la maladie des griffes du chat en demandant une sérologie (*Bartonella henselae*) ;
- la présence de cellules tumorales oriente vers une métastase solide (recherche d'un primitif +++) ou une hémopathie. Dans ce cas, la biopsie est systématique pour affirmer le diagnostic ;
- l'absence d'orientation doit faire envisager une biopsie à visée diagnostique.

Il y a de très nombreuses formes clinicobiologiques de lymphome. Le lymphome folliculaire et le lymphome à grandes cellules B sont les deux formes les plus fréquentes (2/3 de l'ensemble des lymphomes). Il est important de comprendre leurs différences cliniques et biologiques.

L'évaluation pronostique de ces pathologies est complexe : l'index pronostique international est un moyen simple, reproductible, valable pour la majorité des types de lymphomes (mais surtout pour les lymphomes agressifs) et facilement utilisable au lit du patient.

Dossier 9

Un homme de 28 ans, sans antécédent particulier, est adressé aux urgences pour une dyspnée d'installation rapide, sur 3 à 4 jours. À l'examen le patient est polypnéique, il décrit une douleur sourde rétrosternale, augmentée à l'inspiration profonde et au décubitus, il existe une orthopnée nette. Il est apyrétique et sa tension artérielle est à 90/70. L'électrocardiogramme ne retrouve qu'un léger aplatissement des ondes T et des ondes R < 5 mm dans toutes les dérivations. Les jugulaires sont turgescentes. Il existe des adénopathies cervicales et sus-claviculaires bilatérales, supracentimétriques et indolores. L'examen abdominal retrouve une hépatomégalie sensible à la pression. La radiographie de thorax est présentée sur la figure 1, l'échographie cardiaque sur la figure 2.

Figure 1

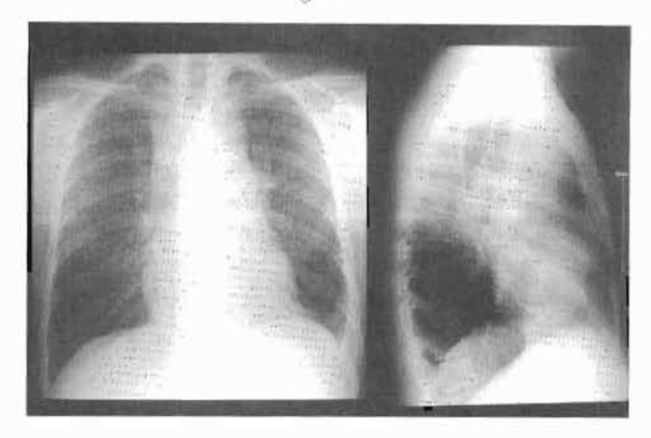


Figure 2



Les enzymes cardiaques sont normales. La créatinine est à 320 µM. Le bilan hépatique retrouve une cholestase et une cytolyse. La NFS de ville est la suivante : Hémoglobine 8,9 g/dl, VGM 92 μm^3, leucocytes 45 000/mm^3 dont 98 % de lymphocytes, 85 000 plaquettes/mm^3.

Question 1 Quelle est l'étiologie la plus probable de la dyspnée ? Justifiez. Quels signes cliniques peuvent être recherchés pour étayer cette hypothèse ?

Question 2 Quel diagnostic le plus probable peut expliquer l'ensemble de cette présentation ? Justifiez. Commentez la figure 1.

Question 3 Quel moyen le plus rapide permet de confirmer votre hypothèse ? Quels examens demandez-vous ?

Le réanimateur souhaite, entre autres mesures thérapeutiques, utiliser des corticoïdes.

Question 4 Pensez-vous que cette attitude soit délétère ? Argumentez votre réponse.

Question 5 Quel est votre traitement dans les heures qui viennent ?

Le patient a remarqué, lorsqu'il se rase, une baisse de la sensibilité de la partie droite de son menton.

Question 6 Comment appelle-t-on ce symptôme ? À quoi correspond-il ? Qu'implique-t-il comme conséquences thérapeutiques ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
22 points

Quelle est l'étiologie la plus probable de la dyspnée ? Justifiez. Quels signes cliniques peuvent être recherchés pour étayer cette hypothèse ?

- Tamponnade .... 8 points
- Clinique = dyspnée, polypnée, orthopnée. Douleur rétrosternale augmentée à l'inspiration profonde et au décubitus (péricardite). Hypotension + signes droits (turgescence jugulaire, hépatomégalie sensible) .... 4 points
- Biologie = enzymes normales, insuffisance rénale (rein de choc) .... 2 points
- ECG : T négatives et microvoltage dans toutes les dérivations .... 2 points
- Échographie : épanchement péricardique important .... 3 points
- Signes pour étayer = pouls paradoxal (baisse de la TA > 20 mmHg à l'inspiration), douleur calmée en se penchant en avant .... 3 points

Question 2
22 points

Quel diagnostic le plus probable peut expliquer l'ensemble de cette présentation ? Justifiez. Commentez la figure 1.

- LAL T (lymphome lymphoblastique = réponse acceptée) .... 8 points
- Leucémie aiguë = pancytopénie avec hyperleucocytose limitée à une seule population et signes cliniques d'apparition rapide, insuffisance rénale (possible syndrome de lyse + rein de choc) .... 4 points
- Lymphoïde = adénopathies indolores supracentimétriques. La NFS de ville est difficilement interprétable, les blastes, qu'ils soient lymphoïdes ou myéloïdes, sortent en « lymphocytes » sur les automates .... 3 points
- T = gros médiastin, tamponnade .... 3 points
- Figure 1 : face = gros médiastin, refoulement vers la droite de la trachée, disparition du bouton aortique, épanchement pleural gauche probable. .... 2 points
- Figure 1 : profil = clarté trachéale préservée, la masse est donc dans le médiastin antérosupérieur .... 2 points

Question 3
22 points

Quel moyen le plus rapide permet de confirmer votre hypothèse ? Quels examens demandez-vous ?

- Frottis : permettra de voir les blastes. La cytochimie montrera des blastes peroxydase négatifs .... 4 points
- LA = myélogramme + immunophénotypage + caryotype + biologie moléculaire .... 4 + 2 + 2+ 0 points
- Recherche d'un syndrome de lyse : uricémie, LDH, phosphore, calcium, urée, créatinine .... 2 points
- Général = ionogramme sanguin. TP, TCA, fibrinogène, BHC.. 2 points
- Préthérapeutique = groupe/rhésus 2 déterminations. Sérologies VIH, VHB, VHC, HTLV, CMV. Refaire l'écho-cœur après drainage pour rechercher une contre-indication aux anthracyclines .... 2 + 2+ 2 points

Le réanimateur souhaite, entre autres mesures thérapeutiques, utiliser des corticoïdes.

Question 4
6 points

Pensez-vous que cette attitude soit délétère ? Argumentez votre réponse.

- Non... 2 points
- Effet bénéfique dans les LAL T.. 2 points
- Traitement initial des LAL, avant le début de la chimiothérapie .... 2 points

Question 5
20 points

Quel est votre traitement dans les heures qui viennent ?

- Hospitalisation en réanimation polyvalente ou unité de soins intensifs de cardiologie .... 2 points
- Isolement protecteur (si neutrophiles < 500/mm^3) .... 2 points
- Oxygène 4 à 8 litres/min .... 2 points
- Voie veineuse, si possible centrale.................................. 2 points
- Drainage péricardique .... 6 points
- Corticothérapie (ex. prednisone 1 mg/kg/j) .... 4 points
- Sonde urinaire si diurèse difficile à surveiller .... 2 points
- Transfusion plaquettaire (CPA) si < 20 000/mm^3 ou geste invasif et < 50 000/mm^3.. NC
- Transfusion globulaire (2 CG isogroupes isorésus) si Hb < 8 g/dl .... NC

Le patient a remarqué, lorsqu'il se rase, une baisse de la sensibilité de la partie droite de son menton.

Question 6
8 points

Comment appelle-t-on ce symptôme ? À quoi correspond-il ? Qu'implique-t-il comme conséquences thérapeutiques ?

- Signe de la houppe du menton .... 2 points
- Atteinte du système nerveux central .... 2 points
- Augmentation du nombre de PL avec injection de chimiothérapie. .... 2 points
- Irradiation encéphalique .... 2 points
- Indication à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .... NC

COMMENTAIRES

La leucémie aiguë (LA) est une prolifération clonale médullaire de cellules immatures appelées blastes.

Les LAL sont majoritaires en pédiatrie, les LAM chez l'adulte.

Les adénopathies sont exceptionnelles dans les LAM (les ganglions sont peuplés de lymphocytes !).

Éléments orientant vers une LAL : adénopathies, atteinte testiculaire, atteinte osseuse, envahissement méningé. Blastes peroxydase négatifs.

Éléments orientant vers une LAM : CIVD (LAM3 > autres), atteinte des gencives (LAM4).

La classification des LAM fait appel à la cytologie, à la cytochimie (peroxydase), à l'immunophénotypage, au caryotype et aux antécédents (traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie).

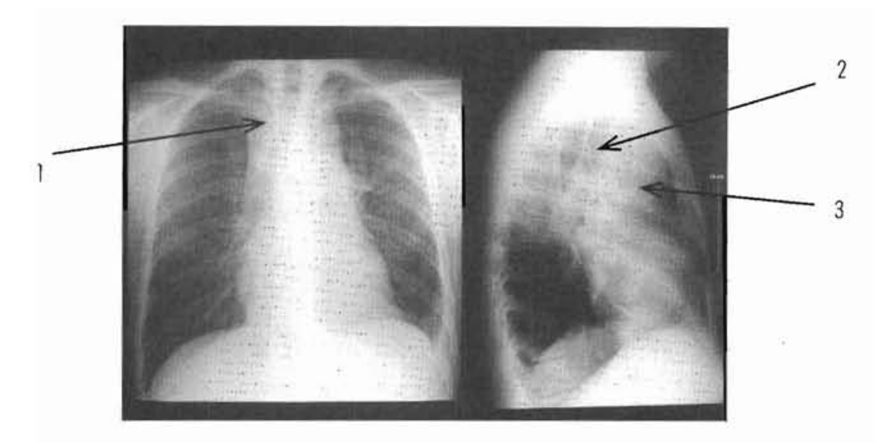
Les corticoïdes sont essentiels dans les LAL (la corticorésistance est un critère péjoratif), inutiles dans les LAM.

Les LAL de l'adulte sont souvent Ph1 (chromosome Philadelphie) positives (incidence augmente en fonction de l'âge), la nature du transcrit bcr-abelson est différente de celle de la leucémie myéloïde chronique (190 kD contre 210 kD).

LAL Ph1+ et LAM3 ont des traitements à part (comportant respectivement du GLIVEC® et de l'acide tout-trans-rétinoïque = VESANOIDE®).

Les LA de bon pronostic sont la LAM3 (promyélocytaire), la LAM4 Éosinophile (avec inversion du 16 ou t(16;16)), la LAM avec t(8;21), les LAL3 (Burkitt).

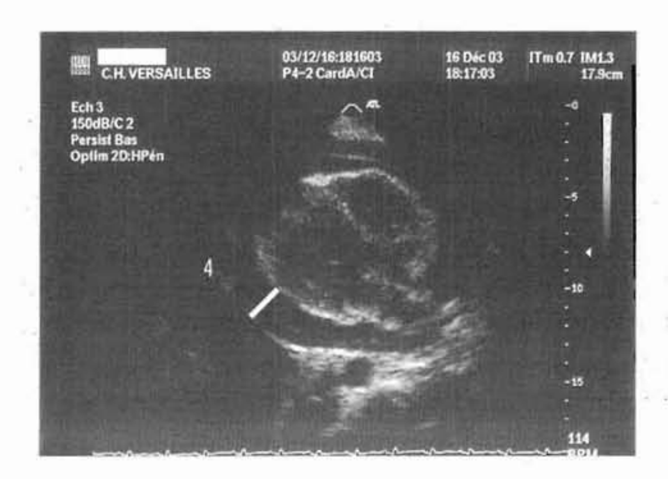
60 à 70 % des LA de l'enfant guérissent sous chimiothérapie, 10 à 20 % chez l'adulte.



1 = refoulement trachéal

2 = clarté trachéale

3 = masse médiastinale antérieure



4 = largeur de l'épanchement

Dossier 10

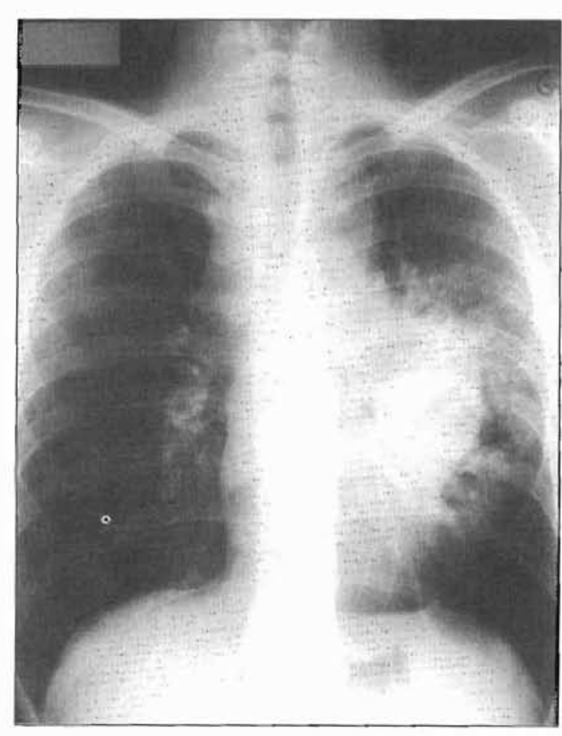
Vous voyez pour un premier traitement un jeune homme de 30 ans chez qui le diagnostic de maladie de Hodgkin a été porté sur une biopsie d'un ganglion cervical.

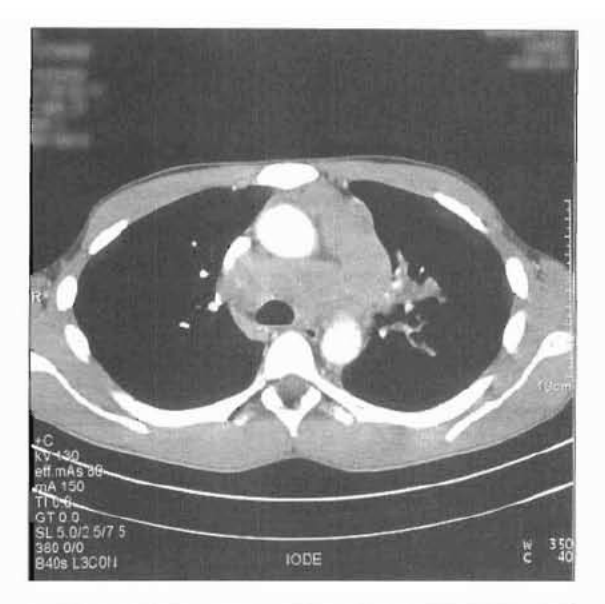
Il est fatigué. Il présente un prurit important, ainsi que des sueurs nocturnes.

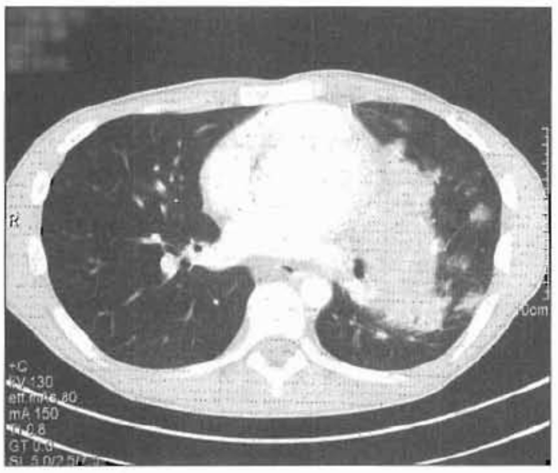
Il arrive avec un bilan biologique :

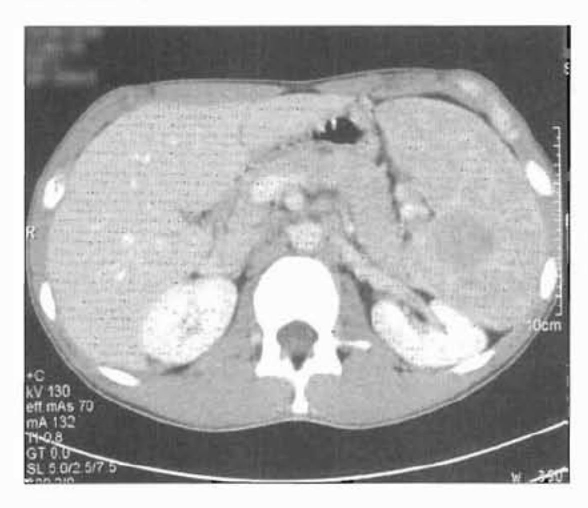
- Na+ : 140 mmol/l
- K+ : 3,9 mmol/l
- Créatininémie : 90 µmol/l
- ASAT normales
- ALAT normales
- Bilirubine totale : 16 µmol/l
- Phosphatase alcalines et gamma GT normales
- LDH à 2 fois la normale
- Hb : 8,3 g/dl
- VGM : 76 µm3
- GB : 8 000/mm^3 (formule normale)
- Plaquettes : 620 000/mm^3
- VS ; 82 mm à 1 heure

La radiographie pulmonaire et des coupes de son scanner thoraco-abdominal vous sont fournies. La biopsie ostéomédullaire est normale.




R
10cm
+C
kV 130
mA 150
GT 0.0
SL 5.0/2.5/7.5
360 0/0
B40s L3C0N
IODE
W 350
C 40


R
+C
kV 130
mA 150


R
10cm
+C
kV 130
eff.mAs 70
mA 132

Question 1 Quel est le stade Ann-Arbor de cette maladie ?

Question 2 Quels sont les éléments pronostiques apportés par l'imagerie ?

Il vous demande l'intérêt d'un PET-SCAN.

Question 3 Que lui répondez-vous ?

Question 4 Quelles principales précautions devez-vous prendre avant de commencer son traitement ?

Le traitement de référence fait appel à une chimiothérapie de type ABVD comportant de la Doxorubicine, de la Bléomycine, de la Vinblastine et du DÉTICÈNE®.

Question 5 Quels effets secondaires sont imputables à chacun de ces médicaments ?

Question 6 Comment pouvez-vous prévenir la survenue de vomissements ?

Une radiothérapie est décidée après la chimiothérapie. Elle est réalisée sur les aires ganglionnaires initialement atteintes.

Question 7 Quels sont les effets secondaires que l'on peut annoncer au patient ?

Question 8 Que comportera votre bilan de fin de traitement ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

4 points

Quel est le stade Ann-Arbor de cette maladie ?

- Stade IV pulmonaire .... 4 points
- B .... 3 points
- b .... 3 points

Question 2

10 points

Quels sont les éléments pronostiques apportés par l'imagerie ?

- Affirme le stade IV .... 2 points
- Plus le stade est élevé, plus le pronostic est mauvais .... 3 points
- De plus masse tumorale de gros diamètre au niveau du médiastin (« bulky ») : .... 3 points
  - o défini par un rapport entre le plus grand diamètre tumoral/diamètre thoracique en T5-T6 supérieur à 0,35 .. 2 points

Il vous demande l'intérêt d'un PET-SCAN.

Question 3

10 points

Que lui répondez-vous ?

- Examen scintigraphique devenu récemment de référence : .... 2 points
  - o montre l'extension de la maladie .... 4 points
  - o surtout, valeur pronostique positive de la négativation de la fixation après traitement .... 4 points

Question 4

12 points

Quelles principales précautions devez-vous prendre avant de commencer son traitement ?

- Cryopréservation de sperme avant traitement .... 3 points
- Vérification du capital veineux .... 3 points
- Mise en place d'une voie d'abord centrale si besoin .... 3 points
- Prise en charge à 100 % .... 3 points

Le traitement de référence fait appel à une chimiothérapie de type ABVD comportant de la Doxorubicine, de la Bléomycine, de la Vinblastine et du DÉTICÈNE®.

Question 5
20 points

Quels effets secondaires sont imputables à chacun de ces médicaments ?

- L'ensemble du protocole expose à :
  - o alopécie complète réversible à l'arrêt du traitement ..... 2 points
  - o troubles digestifs : nausées, vomissements .... 2 points
  - o toxicité hématologique : diminution des 3 lignées, modérée en règle générale .... 2 points
- Doxorubicine : .... 1 point
  - o toxicité cardiaque chronique dose-dépendante............ 2 points
- Bléomycine :... 1 point
  - o toxicité pulmonaire aiguë et chronique (dose-dépendante).. 2 points
  - o toxicité cutanée (photosensibilité, traces brunes)........... 2 points
- Vinblastine : .... 1 point
  - o toxicité neurologique : .... 1 point
  - o neuropathie périphérique sensitive voire motrice .... 2 points
  - o neuropathie autonomique : constipation........................ 2 points

Question 6
8 points

Comment pouvez-vous prévenir la survenue de vomissements ?

- Prévention par anti-5HT3 (Granisetron, Ondansetron...) avant chimiothérapie .... 3 points
- Puis poursuite du traitement pendant 3 à 5 jours .... 1 point
- Si insuffisant, on ajoute :
- PRIMPERAN® ou équivalent... 2 points
- Corticoïdes... 1 point
- Voire neuroleptiques classiques (HALDOL®, LARGACTIL®...) .... 1 point

Une radiothérapie est décidée après la chimiothérapie. Elle est réalisée sur les aires ganglionnaires initialement atteintes.

Question 7

24 points

Quels sont les effets secondaires que l'on peut annoncer au patient ?

- Cœur : .... 1 point
  - augmentation de l'incidence de l'insuffisance coronaire .... 2 points
  - et des troubles du rythme et de la conduction .... 2 points
  - péricardite .... 1 point
- Poumon : .... 1 point
  - fibrose .... 2 points
  - augmentation du risque de cancer .... 2 points
- Thyroïde : .... 1 point
  - hypothyroïdie .... 2 points
  - augmentation du risque de cancer .... 1 point
- Peau : .... 1 point
  - augmentation du risque de cancer .... 1 point
  - radio-épithélite .... 1 point
- ORL : .... 1 point
  - asialie .... 2 points
- Problème dentaire : déchaussement... .... 2 points
- Risque de sarcome radio-induit .... 1 point

Question 8

16 points

Que comportera votre bilan de fin de traitement ?

- Bilan clinique : .... 2 points
  - recherche d'un syndrome tumoral ganglionnaire ou hépatosplénique .... 2 points
  - évaluation des signes généraux et du prurit .... 2 points
  - recherche d'une complication du traitement .... 1 point
- Bilan biologique .... 2 points
  - vérification des éléments anormaux au diagnostic .... NC
  - hémogramme .... 1 point
  - VS .... 1 point
  - LDH .... 1 point
- Contrôle de l'imagerie pathologique au diagnostic .... 2 points
  - TDM thoracique sans et avec injection .... 2 points

COMMENTAIRES

Il s'agit ici d'un stade IV et non d'un stade IE car il existe une atteinte pulmonaire à distance de la masse médiastinale. C'est un facteur pronostique majeur. La classification d'Ann Arbor est à connaître.

Le PET-SCAN a remplacé les autres examens scintigraphiques, en particulier la scintigraphie au Gallium. Il consiste en l'injection de glucose marqué avec un dérivé isotopique du Fluor. Celui-ci s'intègre dans les cellules au métabolisme élevé, dont les tumeurs. Par contre, il ne fixe pas dans les zones cicatricielles. Cet examen est donc utile pour le bilan initial et surtout l'évaluation des masses résiduelles en fin de traitement. Les machines les plus récentes couplent cet examen au scanner, ce qui en fait un outil extrêmement intéressant pour l'avenir. Le problème de cet examen est sa disponibilité qui reste faible en France.

Il faut connaître les effets secondaires des principales drogues de chimiothérapie : effets secondaires communs (alopécie, digestifs...) et spécifiques, ainsi que les précautions communes avant de prescrire une chimiothérapie. La prévention et le traitement des vomissements chimio-induits sont à connaître.

En ce qui concerne la radiothérapie, il est important de retenir que les effets secondaires sont localisés au champ des rayons (pas d'effet digestif si l'irradiation est cervicale...) et que les effets les plus sévères (risque carcinologique) sont (très) tardifs.

Dossier 11

Une femme de 23 ans consulte pour des métrorragies et de probables ménorragies associées. Elle est sous contraception œstroprogestative continue depuis 3 ans. L'examen extragynécologique est normal. Il n'existe aucun hématome. La patiente n'a aucun antécédent chirurgical.

Vous suspectez l'implication de la contraception.

Question 1 Que pouvez-vous proposer à cette patiente pour remplacer sa pilule ?

Après deux mois la symptomatologie reste inchangée.

Question 2 Quels examens prescrivez-vous pour éliminer une origine gynécologique, après votre examen ?

Ces examens sont normaux. La NFS est sans particularité, ainsi que l'ionogramme sanguin et le bilan hépatique. Le TP est à 82 %, le TCA à 42/32, le temps de saignement à 15 minutes.

Question 3 Quelle est votre hypothèse diagnostique ? Justifiez-la en expliquant les anomalies de l'hémostase.

Question 4 Que recherchez-vous à l'interrogatoire pour conforter votre diagnostic ? Quel(s) examen(s) demandez-vous pour affirmer votre diagnostic ?

Votre diagnostic est confirmé.

Question 5 Quels traitements hématologiques peuvent être bénéfiques pour la patiente ? Quels conseils lui donnez-vous ?

Un an plus tard la patiente est enceinte. Elle vous demande si une péridurale sera possible à l'accouchement.

Question 6 Quelle est votre réponse ?

GRILLE DE CORRECTION

Vous suspectez l'implication de la contraception.

Question 1
16 points

Que pouvez-vous proposer à cette patiente pour remplacer sa pilule ?

- Pilule œstroprogestative normo-dosée biphasique............ 4 points
- Pilule œstroprogestative minidosée triphasique................ 4 points
- Stérilet.. 4 points
- Contraception non-médicamenteuse .... 4 points

Après deux mois la symptomatologie reste inchangée.

Question 2
20 points

Quels examens prescrivez-vous pour éliminer une origine gynécologique, après votre examen ?

- Frottis cervicovaginaux .... 4 points
- Hystéroscopie .... 4 points
- Biopsie endométriale .... 4 points
- Dosage stéroïdes .... 4 points
- Dosage FSH, LH, prolactine... 4 points

Ces examens sont normaux. La NFS est sans particularité, ainsi que l'ionogramme sanguin et le bilan hépatique. Le TP est à 82 %, le TCA à 42/32, le temps de saignement à 15 minutes.

Question 3
26 points

Quelle est votre hypothèse diagnostique ? Justifiez-la en expliquant les anomalies de l'hémostase.

- Maladie de Willebrand .... 8 points
- Femme (hémophilie écartée) .... 3 points
- Métrorragie (critère de fréquence).................................... 3 points
- Le déficit en facteur Willebrand (vWf) explique l'allongement du TS.. 6 points
- Le TCA est dû à la baisse du VIII, le vWf ayant un rôle protecteur du VIII contre sa destruction................ 6 points

Question 4
10 points

Que recherchez-vous à l'interrogatoire pour conforter votre diagnostic ? Quel(s) examen(s) demandez-vous pour affirmer votre diagnostic ?

- Antécédents familiaux (ménométrorragies, épistaxis, saignements buccaux, accidents chirurgicaux): horizontaux et transversaux, hommes et femmes (autosomique dominant) 4 points
- Activité vWf (cofacteur de la ristocétine), vWf antigène. Dosage VIII, IX.. 6 points

Votre diagnostic est confirmé.

Question 5 *22 points*

Quels traitements hématologiques peuvent être bénéfiques pour la patiente ? Quels conseils lui donnez-vous ?

- Hormone antidiurétique (desmopressine) .... 3 points
- Facteur Willebrand avec ou sans facteur VIII .... 3 points
- Éviter les activités à risque de lésions. Pas d'épilation à la cire ou au rasoir à main .... 4 points
- Port d'une carte spécifiant le type de Willebrand .... 3 points
- Avertir l'anesthésiste avant toute intervention. Pas d'intervention dentaire sans avis préalable................. 3 points
- Conseil génétique : enquête familiale .... 6 points

Un an plus tard la patiente est enceinte. Elle vous demande si une péridurale sera possible à l'accouchement.

Question 6 *6 points*

Quelle est votre réponse ?

- Pour les formes les plus fréquentes (type I = quantitatif) : augmentation du VIII et du vWf au cours de la grossesse. Le risque hémorragique est le plus souvent nul à l'accouchement (attention au retour de couche) .... 6 points

COMMENTAIRES

L'hémostase primaire est étudiée par le temps de saignement. La méthode d'Ivy est la référence.

Le temps de saignement explore :

- le fibrinogène, les plaquettes, le facteur Willebrand, l'endothélium.

La maladie de Willebrand est le trouble de l'hémostase constitutionnel le plus fréquent, il est présent chez 1 à 3 % de la population. Elle est à l'origine de plus de 30 % des ménorragies.

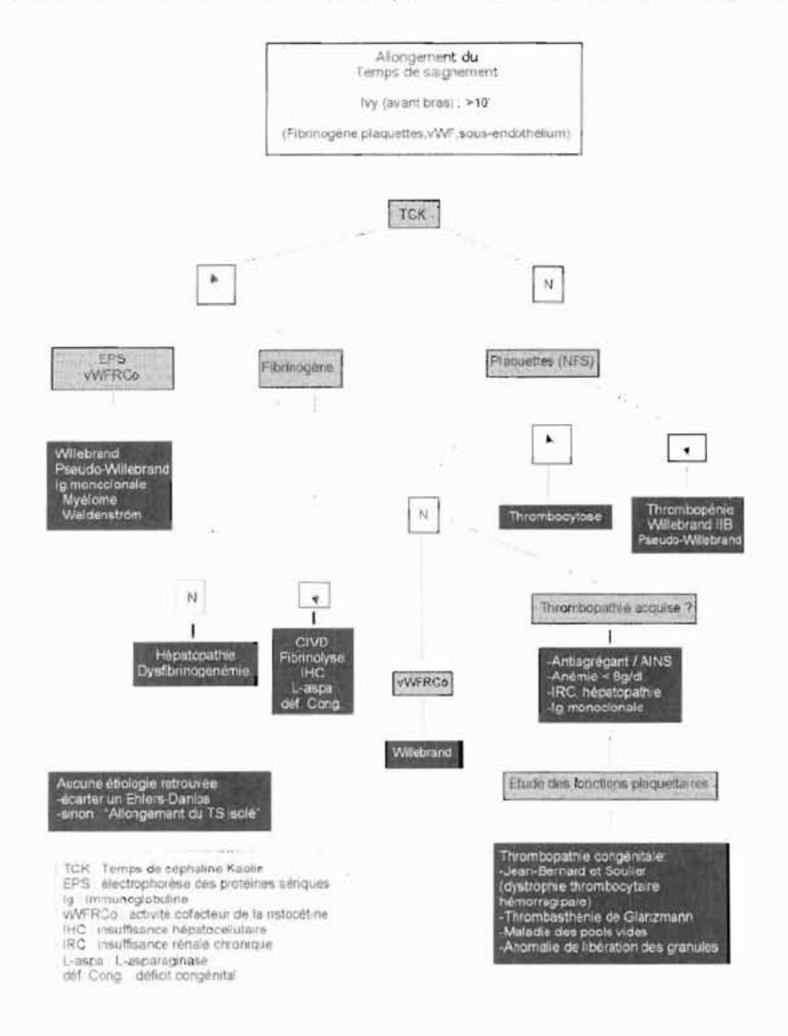
La forme la plus fréquente du Willebrand est le type I, quantitatif ; les types II sont qualitatifs et correspondent à un défaut d'affinité pour le récepteur du vWf (GpIbIX). Le type IIB est dû à une augmentation d'affinité pour le GpIbIX, l'agrégation plaquettaire est alors spontanée et provoque une thrombopénie. Le Type III est rare, il s'agit d'un déficit complet en vWf, la présentation clinique ressemble à celle des hémophilies majeures et en représente un diagnostic différentiel (mais avec une atteinte identique des hommes et des femmes).

La transmission du Willebrand est essentiellement autosomique dominante, le type III est par contre récessif.

La desmopressine active l'endothélium et permet une libération de VIII et de Willebrand, il est inutile dans le type III et est contre-indiqué dans le IIB où il risque d'aggraver la thrombopénie en libérant du vWf hyperaffin pour le GpIbIX. Ce traitement est disponible en injectable (IV, SC, IM), en comprimés et en pulvérisations nasales.

En cas d'urgence ou d'inefficacité de la desmopressine, le traitement est le facteur Willebrand purifié (WILFACTIN®). Si le VIII est trop bas et la correction urgente, il faut utiliser un mélange VIII + Willebrand (WILLSTART®).

Comme toute maladie constitutionnelle une enquête familiale est fortement recommandée.



Dossier 12

Un homme de 75 ans vous est adressé en consultation pour l'exploration d'une hypergammaglobulinémie à 23 g/l. L'examen physique est normal.

En immuno-électrophorèse, il s'agit d'une immunoglobuline monoclonale IgG kappa.

Question 1 Sur quels critères pouvez-vous affirmer qu'il s'agit d'un myélome de stade I ?

Question 2 Quel est alors votre prise en charge ?

Question 3 Quelles sont les évolutions possibles ?

Au bout de 4 ans d'évolution, il est hospitalisé en urgence pour une altération de l'état général, des vomissements, un état confus.

Question 4 Dans quelle situation se trouve-t-on probablement actuellement ?

Sur le bilan biologique, la créatininémie est élevée (250 µmol/l).

Question 5 Comment pouvez-vous l'expliquer ?

Question 6 Quelle est votre prise en charge en urgence ?

Vous décidez d'un traitement chimiothérapique.

Question 7 Quels sont les facteurs de bonne réponse que vous recherchez ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

16 points

Sur quels critères pouvez-vous affirmer qu'il s'agit d'un myélome de stade I ?

- Infiltration médullaire : .... 3 points
  - o par plus de 10-20 % de plasmocytes +/- dystrophiques........ 1 point
- Absence de lésion osseuse .... 3 points
- Hémoglobine > 10 g/dl .... 3 points
- Contingent monoclonal urinaire inférieur à 4 g/24 heures .... 3 points
- Tous les éléments doivent être présents........ 3 points

Question 2

13 points

Quel est alors votre prise en charge ?

- Suivi en consultation : .... 2 points
  - o tous les 3 mois .... 1 point
- Examen clinique : .... 2 points
  - o douleurs osseuses en particulier .... 2 points
- Évaluation biologique : .... 1 point
  - o quantification de l'IgG monoclonale sur l'électrophorèse des protides sériques........ 1 point
  - o surveillance urinaire : protéinurie .... 1 point
  - o hémogramme........ 1 point
  - o calcémie........ 1 point
  - o créatininémie .... 1 point

Question 3

12 points

Quelles sont les évolutions possibles ?

- Stabilisation de nombreuses années .... 4 points
- Évolution vers un myélome symptomatique........ 4 points
- Complication de l'Ig monoclonale : maladie des dépôts : .... 3 points
  - o en particulier amylose .... 1 point

Au bout de 4 ans d'évolution, il est hospitalisé en urgence pour une altération de l'état général, des vomissements, un état confus.

Question 4

8 points

Dans quelle situation se trouve-t-on probablement actuellement ?

- Apparition d'un myélome symptomatique .... 4 points
- Avec probable hypercalcémie .... 4 points

Sur le bilan biologique, la créatininémie est élevée (250 µmol/l).

Question 5
15 points

Comment pouvez-vous l'expliquer ?

- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle .... 4 points
- Déshydratation favorisée par : .... 4 points
  - o les vomissements .... 2 points
  - o et l'hypercalcémie .... 2 points
- Facteur de risque de précipitation intratubulaire de chaînes légères (néphropathie tubulaire myélomateuse) .... 3 points

Question 6
29 points

Quelle est votre prise en charge en urgence ?

- Hospitalisation .... 2 points
- Discuter les soins intensifs en fonction de l'état de vigilance .... 3 points
- Perfusion veineuse périphérique .... 2 points
- Réhydratation par du sérum salé isotonique .... 3 points
- Maintenir le pH urinaire alcalin pour diminuer le risque de précipitation des chaînes légères avec du bicarbonate de sodium à 1,4 % et/ou des gélules de bicarbonate de sodium per os .... 4 points
- Diphosphonates .... 2 points
  - o AREDIA® ou ZOMETA® .... 1 point
  - o par voie veineuse en 1 perfusion .... NC
- Discuter le début d'une corticothérapie .... 2 points
- Surveillance clinique .... 1 point
  - o état d'hydratation, tension artérielle .... 2 points
  - o vomissements .... 1 point
  - o état neurologique .... 1 point
  - o pH urinaire .... 1 point
- Surveillance biologique .... 1 point
  - o créatininémie .... 2 points
  - o calcémie .... 1 point

Vous décidez d'un traitement chimiothérapique.

Question 7
7 points

Quels sont les facteurs de bonne réponse que vous recherchez ?

- Normalisation de l'état clinique .... 2 points
- Diminution de l'Ig monoclonale de plus de 50 % .... 3 points
- Pas de nouvel épisode d'hypercalcémie .... 2 points

COMMENTAIRES

La classification de Durie et Salmon est à connaître : il s'agit d'une classification à visée pronostique et donc fondamentale pour décider du traitement. Tout récemment, une nouvelle classification pronostique très simple basée sur le taux d'albumine et de β2 microglobuline est venue compléter l'évaluation pronostique de ces patients.

Pour porter le diagnostic de myélome de stade I, il faut qu'il y ait myélome (donc plasmocytose médullaire et contingent monoclonal) mais sans aucun critère de stade II ou III.

Ces formes ne nécessitent pas de traitement, mais une simple surveillance, essentiellement immunochimique. Celle-ci se fait sur une simple électrophorèse (mesure de l'intégration du pic). L'immuno-électrophorèse ne sert qu'à faire un diagnostic de monoclonalité, le dosage pondéral n'est pas assez fiable pour assurer le suivi des immunoglobulines monoclonales.

Il est toujours important de protéger la fonction rénale de ces patients, surtout s'ils ont un contingent de chaînes légères libres urinaires : éviter les néphrotoxiques (attention aux AINS dans les douleurs...), hydratation alcaline. Celle-ci est assurée par l'eau de Vichy ou bien la prescription de gélules de Bicarbonate de Sodium. Il faut surveiller régulièrement, y compris au domicile, le pH urinaire.

Les critères d'efficacité du traitement sont la diminution d'une immunoglobuline monoclonale entière de 50 % ou de 90 % d'une chaîne légère libre urinaire, l'absence d'hypercalcémie. La normalisation de l'hémoglobine peut être influencée par d'autres facteurs (persistance d'une insuffisance rénale...). L'étude de la moelle n'est pas un bon élément de suivi : maladie hétérogène de la moelle... Les lésions osseuses sur les radiographies standards peuvent ne jamais se modifier ; l'absence de prise de contraste par le Gadolinium sur une IRM est un élément en faveur d'images séquellaires.

Dossier 13

Un homme de 20 ans, originaire du Cameroun, est adressé aux urgences pour une asthénie importante. Il a présenté depuis 48 heures des brûlures mictionnelles que son médecin traitant a traitées par BACTRIM® ; ce jeune homme n'avait jamais pris ce médicament auparavant. L'examen clinique est sans particularité, en dehors d'un ictère conjonctival ; la rate n'est pas palpable, le patient est apyrétique. Il y a 24 heures il se sentait en pleine forme.

La NFS est la suivante : Hémoglobine 6,2 g/dl, VGM 101 μm^3, leucocytes 8 200/mm^3, dont 6 000 neutrophiles et 2 000 lymphocytes, plaquettes 220 000/mm^3. La créatinine est normale, ainsi que la VS et la CRP. Dans les antécédents familiaux on note l'existence d'une anémie aiguë sévère chez son oncle maternel, suivi pour VIH, lors du début d'un traitement d'infection, dont le patient ne se souvient plus du nom.

Question 1 Quel est le mécanisme le plus probable de cette anémie ? Justifiez.

Question 2 Quelle en est l'étiologie la plus probable, par ordre de fréquence ? Justifiez.

Question 3 Que doit-on rechercher à l'interrogatoire pour étayer ce diagnostic ?

Question 4 Quel examen permet de faire le diagnostic ? Quelles précautions doit-on prendre si l'examen est demandé maintenant ? Pourquoi ?

Question 5 L'anémie s'aggrave, à 4,2 g/dl et le patient devient confus, quelle est votre attitude thérapeutique ?

Question 6 À distance de cet épisode, que doit-on proposer au patient (traitement, conseils) ?

Question 7 Que se serait-il passé si le BACTRIM® avait été poursuivi ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
30 points

Quel est le mécanisme le plus probable de cette anémie ? Justifiez.

- Anémie hémolytique aiguë .... 10 points
- Installation très rapide .... 5 points
- Mal supportée .... 5 points
- Ictère sans splénomégalie (aigu) .... 6 points
- Macrocytose (probablement due à l'hyper-réticulocytose) 4 points

Question 2
14 points

Quelle en est l'étiologie la plus probable, par ordre de fréquence ? Justifiez.

- Déficit en G6PD .... 8 points
- Notion familiale chez un homme, qui plus est du côté de la mère (conductrice) .... 4 points
- Probable prise de BACTRIM par l'oncle. .... NC
- Déficit enzymatique le plus fréquent dans le monde .... 2 points

Question 3
12 points

Que doit-on rechercher à l'interrogatoire pour étayer ce diagnostic ?

- Autres antécédents familiaux chez des hommes .... 6 points
- Antécédents similaires après la prise d'autres médicaments ou aliments (fèves++) .... 6 points

Question 4
18 points

Quel examen permet de faire le diagnostic ? Quelles précautions doit-on prendre si l'examen est demandé maintenant ? Pourquoi ?

- Dosage G6PD .... 10 points
- Coupler le dosage avec celui d'une autre enzyme érythrocytaire (en général pyruvate kinase) .... 4 points
- Les réticulocytes sont riches en G6PD, le dosage peut être alors faussement rassurant. En cas de déficit, l'augmentation de la G6PD sera inférieure à celle de la pyruvate kinase . 4 points

Question 5
10 points

L'anémie s'aggrave, à 4,2 g/dl et le patient devient confus, quelle est votre attitude thérapeutique ?

- Transfusion globulaire isogroupe isorhésus (2 culots globulaires) .... 6 points
- Arrêt du BACTRIM .... 4 points

Question 6
12 points

À distance de cet épisode, que doit-on proposer au patient (traitement, conseils) ?

- Spéciafoldine jusqu'à la restauration complète de l'anémie .... 4 points
- Liste des médicaments à éviter .... 4 points
- Enquête familiale avec dosage de la G6PD chez les hommes .... 4 points

Question 7
4 points

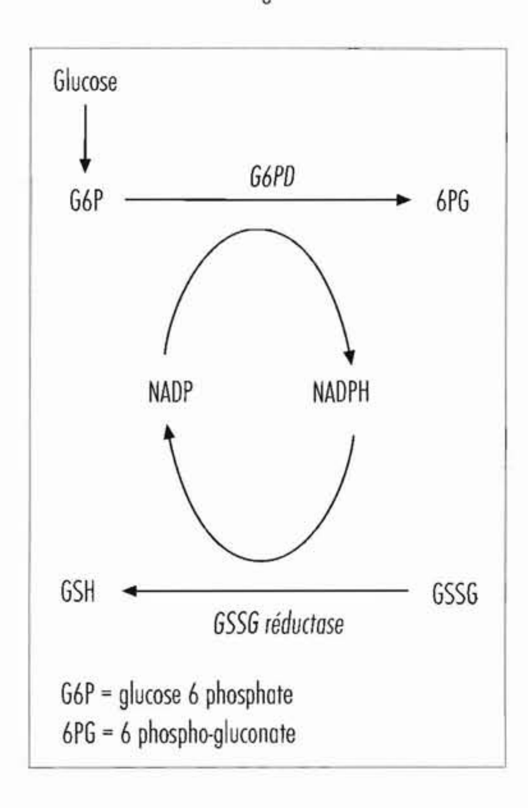
Que se serait-il passé si le BACTRIM® avait été poursuivi ?

- Amélioration progressive de l'anémie malgré la poursuite, en raison de la richesse en G6PD des jeunes globules rouges .... 4 points

COMMENTAIRES

Le déficit en G6PD est l'érythro-enzymopathie la plus fréquente dans le monde, il touche entre 4 et 200 millions de persannes.

L'hémolyse est due à un défaut de chélation des radicaux libres par manque de glutathion. La G6PD est la seule enzyme permettant au globule rouge de synthétiser du NADPH, seule source d'ion hydrogène pour réduire et rendre actif le glutathion.



Maladie liée à l'X : elle ne touche (sauf exceptions, notamment lors des mariages consanguins) que les hommes.

Les formes méditerranéennes présentent souvent une légère hémolyse chronique.

La présentation est aiguë, secondaire à la prise de médicaments, beaucoup plus souvent qu'après prise alimentaire, le vrai « favisme » étant rare.

Son déclenchement après la prise de BACTRIM en fait une complication de choix dans un dossier « transversal » sur le VIH.

Le traitement curatif est le retrait du traitement, et, selon la clinique, la transfusion globulaire. La splénectomie est inefficace.

Le dosage normal pendant l'hémolyse est un piège classique dont il faut se souvenir : ou bien attendre 2 à 3 mois, ou bien doser en parallèle une autre enzyme du globule rouge.

Les classiques « corps de Heinz » ne sont vus qu'avec une coloration spécifique.

Dossier 14

Vous prenez en charge un patient de 62 ans pour la découverte d'une immunoglobuline monoclonale.

Question 1 Sur quel critère affirmez-vous le caractère monoclonal d'une immunoglobuline ?

Question 2 Vous suspectez un myélome. Comment portez-vous ce diagnostic ?

Question 3 Quel bilan initial faites-vous ?

Vous concluez à un myélome de stade III.

Question 4 Quel est l'isotype le plus fréquent ? Quel est l'aspect de l'électrophorèse des protides sériques dans ce cas ?

Il présente des douleurs dorsales basses depuis une quinzaine de jours. Il n'y a pas d'irradiation. Il existe à l'examen une raideur rachidienne manifeste, la palpation des épineuses de D11 et D12 est douloureuse. On note une inefficacité des antalgiques de palier I. Par ailleurs l'examen cardiopulmonaire est normal, l'examen abdominal est normal, les aires ganglionnaires sont libres.

Question 5 Quel élément clinique manque à votre examen ?

Question 6 Que proposez-vous pour prendre en charge ses douleurs ?

Il vous demande les évolutions possibles et le pronostic de son affection.

Question 7 Que répondez-vous ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
10 points

Sur quel critère affirmez-vous le caractère monoclonal d'une immunoglobuline ?

- Immuno-électrophorèse : .... 6 points
  - restriction isotypique d'une chaîne légère kappa ou lambda et d'une chaîne lourde (gamma le plus souvent) .... 4 points

Question 2
17 points

Vous suspectez un myélome. Comment portez-vous ce diagnostic ?

- Deux des trois examens sont nécessaires et suffisants : ..... 2 points
  - myélogramme : .... 3 points
    - infiltration par plus de 10-20 % par des plasmocytes +/- dystrophiques............................ 1 point
  - immunofixation : .... 3 points
    - contingent monoclonal sanguin ou urinaire .... 1 point
  - radiographie du squelette axial et des os longs proximaux :... 3 points
    - lésions radiologiques typiques.................................. 1 point
    - géodes à l'emporte-pièce .... 1 point
    - déminéralisation diffuse .... 1 point
    - fractures ou tassements vertébraux .... 1 point

Question 3
25 points

Quel bilan initial faites-vous ?

- Hémogramme .... 3 points
  - avec frottis sanguin .... 1 point
- Électrophorèse des protides et immunofixation................. 2 points
  - dans le sérum.. 1 point
  - et les urines de 24 heures.. 1 point
- Calcémie .... 3 points
- Créatininémie.. 3 points
- Ionogramme sanguin .... 1 point
- Radiographies du squelette axial, des côtes et des os longs proximaux .... 3 points
- Myélogramme... 3 points
  - avec cytogénétique médullaire .... 1 point
- CRP .... 1 point
- $\beta 2$ microglobulinémie .... 2 points

Vous concluez à un myélome de stade III.

Question 4
8 points

Quel est l'isotype le plus fréquent ? Quel est l'aspect de l'électrophorèse des protides sériques dans ce cas ?

- Ig G .... 3 points
- Pic d'allure monoclonal migrant en gammaglobulines ...... 3 points
- Diminution des gammaglobulines polyclonales .... 2 points

Il présente des douleurs dorsales basses depuis une quinzaine de jours. Il n'y a pas d'irradiation. Il existe à l'examen une raideur rachidienne manifeste, la palpation des épineuses de D11 et D12 est douloureuse. On note une inefficacité des antalgiques de palier I. Par ailleurs l'examen cardiopulmonaire est normal, l'examen abdominal est normal, les aires ganglionnaires sont libres.

Question 5
9 points

Quel élément clinique manque à votre examen ?

- Recherche de signe de compression médullaire .... 5 points
- En particulier d'un syndrome sous-lésionnel (syndrome pyramidal)... 4 points

Question 6
17 points

Que proposez-vous pour prendre en charge ses douleurs ?

- Antalgiques classiques... 4 points
  - o de classe II puis III .... 2 points
  - o en fonction de l'efficacité ....1 point
  - o ces douleurs nécessitent souvent des antalgiques majeurs ... NC
- Corticothérapie.. 3 points
- Mise en route de la chimiothérapie (si elle est efficace)......1 point
- Les diphosphonates peuvent être un appoint...................... 2 points
- La radiothérapie est plutôt utilisée si un risque médullaire existe.. 2 points
- Immobilisation par corset adapté au patient .... 2 points

Il vous demande les évolutions possibles et le pronostic de son affection.

Question 7
14 points

Que répondez-vous ?

- Évolution par périodes de rémission et d'aggravation de la maladie.. 4 points
- Suivi sur le contingent monoclonal sérique et/ou urinaire. 4 points
- Pas de guérison possible.. 3 points
- Médiane de survie (à moduler en fonction des facteurs pronostiques) : 3 ans .... 3 points

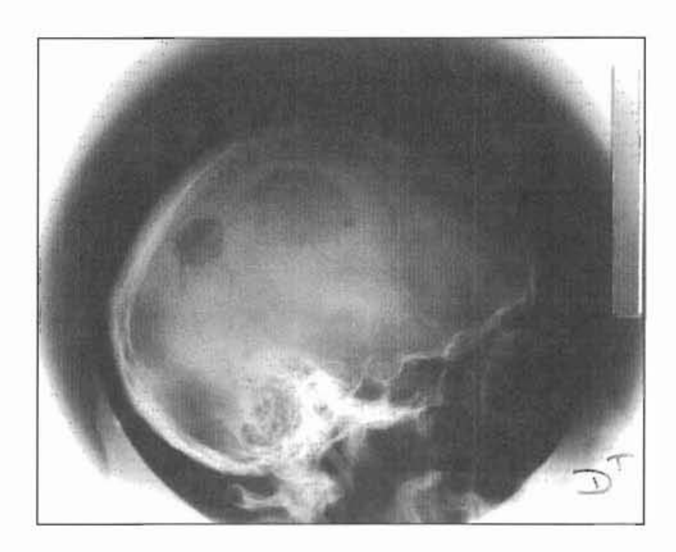
COMMENTAIRES

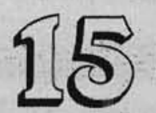
Dans les antalgiques, la prescription d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (néphrotoxicité) pourrait valoir beaucoup de points négatifs... De même, pas de kinésithérapie ou de mobilisation rachidienne chez ces patients... (risque de compression médullaire).

Pas de TDM avec injection de produit de contraste iodé... si vous avez un doute rachidien ou médullaire, c'est l'IRM qui est l'examen de choix.

Les types de lésions osseuses retrouvées dans le myélome sont à savoir. La radiographie ci-dessous est un exemple de ce qui pourrait vous être posé : radiographie de crâne de profil : multiples lésions ostéolytiques de taille variable, à l'emporte-pièce (c'est-à-dire sans liseré d'ostéocondensation).

Il faut connaître les principaux aspects de l'électrophorèse des protides sériques (normale, en cas de syndrome inflammatoire, avec un bloc $\beta\gamma$ d'un patient cirrhotique, en cas de myélome IgG ou à chaînes légères).



Dossier 

Une femme de 25 ans, sans antécédent particulier, sans traitement, présente la NFS suivante lors de son premier bilan de médecine du travail :

Hémoglobine 9,2 g/dl, VGM 92 μm^3, réticulocytes 250 000/mm^3, plaquettes et formule leucocytaire normales.

Question 1 Quels arguments cliniques seraient en faveur d'une hémolyse chronique ?

Question 2 Quel dosage vous permettrait de confirmer l'hémolyse ? Dans quels cas ce dosage peut être normal en présence d'une hémolyse ? Dans quels cas ce dosage peut-il être anormal sans qu'il y ait une hémolyse ?

Question 3 Quel examen vous orienterait vers une origine immunologique ? Expliquez son principe. Quel examen vous orienterait vers une origine mécanique ?

Ces examens sont normaux, ainsi que l'ensemble du frottis.

Question 4 Par ordre de fréquence, quelle étiologie retenez-vous ? Quel examen demandez-vous pour le confirmer ?

Question 5 À l'interrogatoire, quels éléments pourraient vous orienter vers ce diagnostic ?

Question 6 Quel est le traitement de première intention ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

15 points

Quels arguments cliniques seraient en faveur d'une hémolyse chronique ?

- Bonne tolérance clinique.. 5 points
- Ictère.. 5 points
- Splénomégalie .... 5 points

Question 2

20 points

Quel dosage vous permettrait de confirmer l'hémolyse ? Dans quels cas ce dosage peut être normal en présence d'une hémolyse ? Dans quels cas ce dosage peut-il être anormal sans qu'il y ait une hémolyse ?

- Haptoglobine.. 10 points
- Syndrome inflammatoire (augmente)................................ 5 points
- Augmentation = inflammation
- Diminution = fuite protéique urinaire (syndrome néphrotique...), insuffisance hépatique (défaut de synthèse).. 5 points

Question 3

15 points

Quel examen vous orienterait vers une origine immunologique ? Expliquez son principe. Quel examen vous orienterait vers une origine mécanique ?

- Coombs globulaire direct.. 5 points
- Réaction d'un sérum animal antiglobulines humaines avec les érythrocytes du patient. En cas de présence d'anticorps à la surface des globules rouges, les érythrocytes s'agglutinent. En cas de Coombs positif, des anticorps anticomplément et anti-IgG sont utilisés. .... 5 points
- Recherche de schizocytes sur le frottis.............................. 5 points

Ces examens sont normaux, ainsi que l'ensemble du frottis.

Question 4

25 points

Par ordre de fréquence, quelle étiologie retenez-vous ? Quel examen demandez-vous pour le confirmer ?

- Déficit en pyruvate kinase .... 10 points
- Hémolyse chronique non immunologique et non mécanique, donc, *a priori*, corpusculaire (congénitale). Frottis normal, en défaveur de la sphérocytose héréditaire, anémie normocytaire et trop bien supportée pour une thalassémie majeure, aucun ATCD rendant l'hypothèse de drépanocytose caduque. La chronicité, l'absence de traitement et surtout le sexe sont en défaveur du déficit en G6PD. Le déficit en pyruvate kinase est le déficit enzymatique érythrocytaire le plus fréquent en France .... 2+2+2+2+2 points
- Dosage de la pyruvate kinase .... 5 points

Question 5

15 points

À l'interrogatoire, quels éléments pourraient vous orienter vers ce diagnostic ?

- Ictère néonatal .... 5 points
- Antécédents familiaux ++, surtout dans la fratrie (autosomique récessif) .... 5 points
- Ancêtres consanguins... 5 points

Question 6

10 points

Quel est le traitement de première intention ?

- Spéciafoldine à vie .... 10 points

COMMENTAIRES

Toute anémie non microcytaire doit bénéficier d'un dosage des réticulocytes pour être interprétée. L'anémie est dite régénérative au-dessus de 150 000 réticulocytes/mm^3.

Les anémies régénératives sont soit une hémolyse, soit une anémie en voie de guérison.

L'haptoglobine est l'examen essentiel pour établir le diagnostic d'hémolyse, en cas de dosage normal ou élevé il faut chercher une inflammation avant d'éliminer l'hypothèse hémolytique.

Le Coombs et le frottis sont les deux premiers examens à demander devant une hémolyse.

Si le Coombs est négatif et qu'il n'existe pas de schizocytes sur deux prélèvements successifs, il s'agit *a priori* d'une hémolyse corpusculaire.

La sphérocytose héréditaire et la drépanocytose sont évoquées sur le frottis.

Une hémolyse microcytaire est une thalassémie ou une hémolyse mécanique chronique (carence martiale par hématurie, fréquente sur valves cardiaques) jusqu'à preuve du contraire. Le taux de réticulocytes, pour un même taux d'hémoglobine, sera plus faible dans la thalassémie (anémie de mécanisme central + périphérique).

Le déficit en G6PD est lié à l'X, il est donc exceptionnel chez la femme. Il s'agit le plus souvent d'une hémolyse aiguë secondaire à une prise médicamenteuse, éventuellement sur un fond d'anémie hémolytique chronique.

Le déficit en pyruvate kinase est l'érythro-enzymopathie la plus fréquente en Europe de l'Ouest, la deuxième (après le déficit en G6PD) dans le monde.

Dossier 16

Il s'agit d'un patient de 71 ans adressé pour l'exploration d'un pic d'allure monoclonal de découverte fortuite. Il est asymptomatique. Il vous apporte le bilan suivant.

Hémogramme :
Hémoglobine : 10,5 g/dl
VGM : 101 μm^3
Réticulocytes : 50 000/mm^3
Leucocytes : 7 500/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 50 %
Polynucléaires éosinophiles : 5 %
Polynucléaires basophiles : 0 %
Lymphocytes : 35 %
Monocytes : 10 %
Plaquettes : 165 000/mm^3
Présence d'hématies en rouleau
Créatininémie et biologie hépatique normales
VS : 100 mm à 1 h
Fibrinogène : 3,2 g/l
TSH normale

Électrophorèse des protides sériques : hypergammaglobulinémie d'allure monoclonale.

Question 1 Quels résultats sont nécessaires et suffisants pour porter le diagnostic de myélome ?

Question 2 Quels éléments vous permettent de porter le diagnostic de stade III ?

Question 3 Comment expliquez-vous les anomalies de l'hémogramme et du frottis sanguin ?

Question 4 Comment expliquez-vous la vitesse de sédimentation ?

Question 5 Vous dosez la $\beta 2$ microglobuline. Quel en est l'intérêt ?

Il existe une protéinurie à 8 g par 24 h.

Question 6 Quel examen demandez-vous pour l'explorer et commentez les résultats possibles ?

Question 7 Quelles précautions rénales sont nécessaires ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

16 points

Quels résultats sont nécessaires et suffisants pour porter le diagnostic de myélome ?

- Deux des trois résultats suivants : .... 2 points
  - o immunoglobuline monoclonale (entière ou chaîne légère) .... 3 points
    - – prouvée à l'immuno-électrophorèse .... 3 points
  - o plasmocytose médullaire supérieure à 10-20 % .... 3 points
    - – avec plasmocytes +/- dystrophiques .... 2 points
  - o présence de lésions osseuses caractéristiques .... 3 points

Question 2

20 points

Quels éléments vous permettent de porter le diagnostic de stade III ?

- Calcémie supérieure à 3 mmol/l .... 4 points
- Ou hémoglobine < 8,5 g/dl .... 4 points
- Ou Ig G monoclonale sérique > 70 g/l .... 4 points
- Ou lésions osseuses multiples .... 4 points
- Ou protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 h .... 4 points

Ou IgA > 50g/l

Question 3

12 points

Comment expliquez-vous les anomalies de l'hémogramme et du frottis sanguin ?

- Anémie macrocytaire arégénérative : .... 4 points
  - o liée à l'envahissement médullaire par les plasmocytes .. 3 points
- Présence de rouleaux : .... 3 points
  - o liée à l'hypergammaglobulinémie .... 2 points

Question 4

8 points

Comment expliquez-vous la vitesse de sédimentation ?

- Liée à l'hypergammaglobulinémie .... 8 points

Question 5

8 points

Vous dosez la β2 microglobuline. Quel en est l'intérêt ?

- Intérêt pronostique .... 5 points
- Mauvais quand élevée .... 3 points

Il existe une protéinurie à 8 g par 24 h.

Question 6
19 points

Quel examen demandez-vous pour l'explorer et commentez les résultats possibles ?

- Électrophorèse des protides urinaires .... 5 points
- Si majorité d'albumine : .... 3 points
  - o rechercher amylose .... 2 points
  - o ou maladie des dépôts de chaînes légères .... 2 points
- Si majorité de chaînes légères : .... 3 points
  - o néphropathie tubulo-interstitielle myélomateuse .... 4 points

Question 7
17 points

Quelles précautions rénales sont nécessaires ?

- Éviction des médicaments néphrotoxiques : .... 4 points
  - o AINS .... 3 points
  - o injection d'iode .... 3 points
- Maintenir une bonne hydratation .... 4 points
- Alcaline (eau de Vichy) .... 3 points

COMMENTAIRES

Le frottis sanguin a 2 intérêts dans le myélome : montre la présence de rouleaux qui sont le signe d'hypergammaglobulinémie (mono ou polyclonale) et la recherche de plasmocytes circulants (leucémie à plasmocytes : forme particulièrement agressive de myélome).

Retenez les causes d'augmentation de la VS sans syndrome inflammatoire (ici, fibrinogène normal) : hypergammaglobulinémie qu'elle soit mono ou polyclonale, grossesse et anémie (mais accélération moins importante), test de Coombs positif.

Les principaux facteurs pronostiques du myélome sont : le stade Durie et Salmon, la β2 microglobuline, (pour certain en association avec l'albumine). La cytogénétique est en cours d'évaluation, les facteurs principaux de mauvais pronostic sont la délétion du bras long du chromosome 13 et l'hypoploïdie.

Il est important de typer toutes les protéinuries dans le cadre du myélome. À noter que la dissociation entre la bandelette urinaire qui ne détecte que l'albumine et le dosage de protéinurie est en faveur de la présence de chaînes légères libres. La présence d'albumine est signe d'une atteinte glomérulaire, et donc essentiellement d'une maladie des dépôts (amyloïde ou non).

Dossier 17

Une femme de 42 ans (55 kg pour 1 m 60) est hospitalisée en hématologie pour une leucémie aiguë lymphoblastique hyperleucocytaire (95 000 blastes/mm^3). Après une semaine de corticothérapie l'hyperleucocytose s'est aggravée, atteignant 110 000/mm^3, une polychimiothérapie est débutée, associant daunorubicine, vincristine et cyclophosphamide.

Question 1 Quel bilan minimum est nécessaire avant de prescrire cette chimiothérapie, à la recherche de contre-indications éventuelles ou d'adaptations posologiques ?

Question 2 En dehors des trois drogues de chimiothérapie, quelles sont vos prescriptions (hors examens) ?

Question 3 Quel est votre suivi biologique les premiers jours de chimiothérapie ?

Question 4 Si le cyclophosphamide est prescrit à fortes doses, quelles précautions doit-on prendre ? Pourquoi ?

Question 5 À quelles familles appartiennent ces 3 chimiothérapies ? Quels sont leurs principaux effets secondaires (hormis la perte de cheveux, la toxicité médullaire et les nausées) ?

Par la suite, la patiente étant mise en rémission complète, une chimiothérapie est débutée, associant daunorubicine, aracytine et L-asparaginase tous les jours pendant 5 jours. Le deuxième jour vous êtes appelé en urgence par les infirmières, la patiente « ne se sentant pas bien... ». La patiente est inconsciente, apyrétique, le pouls est imprenable, la tension est à 60/30. Une chimiothérapie est en cours. Aucune transfusion n'a eu lieu ce jour.

Question 6 Quelle est votre hypothèse diagnostique et votre attitude thérapeutique immédiate ? Quelles sont vos décisions pour la suite du traitement ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
14 points

Quel bilan minimum est nécessaire avant de prescrire cette chimiothérapie, à la recherche de contre-indications éventuelles ou d'adaptations posologiques ?

- Échographie cardiaque ou scintigraphie myocardique (pour la daunorubicine) .... 6 points
- Urée + créatininémie (pour le cyclophosphamide) .... 4 points
- Bilan hépatique (surtout bilirubine) (pour la daunorubicine) .... 4 points

Question 2
20 points

En dehors des trois drogues de chimiothérapie, quelles sont vos prescriptions (hors examens) ?

- Hyperhydratation : au moins 4 litres/j. Éviter le potassium les premiers jours. Bicarbonate recommandé sauf en cas d'hyperphosphorémie. Ex. : 3 litres de G5 % + 4 g NaCl/l + 1 litre Bicarbonate 14 ‰ .... 6 points
- Barre de diurèse pour équilibrer les entrées et les sorties, avec diurétique (furosémide) si nécessaire .... 3 points
- Hypo-uricémiant : FASTURTEC® (rasburicase) 1 ampoule (7,5 mg), à préférer à l'allopurinol .... 3 points
- Mesure de la diurèse des 6 h + conscience + TA/6 h + pouls .... 2 points
- Anti-émétiques : sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, ANZEMET®, NAVOBAN®) 1 cp ou 1 ampoule IV/j à augmenter si besoin +/- autre anti-émétique (PLITICAN®) si besoin.... 6 points

Question 3
8 points

Quel est votre suivi biologique les premiers jours de chimiothérapie ?

- Syndrome de lyse : ionogramme sanguin, calcium, Phosphore, LDH, uricémie, urée, créatininémie .... 6 points
- Efficacité : NFS .... 2 points

Question 4
12 points

Si le cyclophosphamide est prescrit à fortes doses, quelles précautions doit-on prendre ? Pourquoi ?

- Hyperhydratation, de préférence alcaline .... 4 points
- Agent chélateur : uromitexan (MESNA®) IV .... 4 points
- Risque de cystite hémorragique : l'hyperhydratation limite le temps de contact du cyclophosphamide avec la paroi vésicale, l'uromitexan le chélate dans la vessie .... 4 points

Question 5
24 points

À quelles familles appartiennent ces 3 chimiothérapies ? Quels sont leurs principaux effets secondaires (hormis la perte de cheveux, la toxicité médullaire et les nausées) ?

- **Daunorubicine = anthracycline, dans la famille des intercalants .... 4 points**
- **Cyclophosphamide = moutarde azotée, dans la famille des alkylants .... 4 points**
- **Vincristine = alcaloïde de la pervenche .... 4 points**
- **Daunorubicine = insuffisance myocardique, nécrose en cas de passage extravasculaire .... 4 points**
- **Cyclophosphamide = cystite hémorragique .... 4 points**
- **Vincristine = neuropathie périphérique, constipation, nécrose en cas de passage extravasculaire .... 4 points**

Par la suite, la patiente étant mise en rémission complète, une chimiothérapie est débutée, associant daunorubicine, aracytine et L-asparaginase tous les jours pendant 5 jours. Le deuxième jour vous êtes appelé en urgence par les infirmières, la patiente « ne se sentant pas bien... ». La patiente est inconsciente, apyrétique, le pouls est imprenable, la tension est à 60/30. Une chimiothérapie est en cours. Aucune transfusion n'a eu lieu ce jour.

Question 6
22 points

Quelle est votre hypothèse diagnostique et votre attitude thérapeutique immédiate ? Quelles sont vos décisions pour la suite du traitement ?

- **Choc anaphylactique, très probablement, par argument de fréquence, à la L-asparaginase .... 8 points**
- **Corticoïde : méthylprednisolone 40 mg IVD, ou mieux ici, compte tenu du choc, adrénaline 0,25 à 1 mg IVD, à renouveler. Oxygène 4 à 8 l/mn .... 8 points**
- **Contre-indication ultérieure absolue à la L-asparaginase .... 6 points**

COMMENTAIRES

Les chimiothérapies présentées ici sont d'utilisation courante en hématologie et en cancérologie.

Les anthracyclines ont le suffixe « rubicine » (doxo..., dauno..., épi..., ida...), elles sont les principaux représentants des intercalants (s'intercalent entre les bases de l'ADN, empêchant la réplication). Elles ont toutes une toxicité cardiaque dose dépendante. Une évaluation de la fonction cardiaque avant chimiothérapie est nécessaire, soit par échographie soit par scintigraphie. La dose cumulée maximale pour la doxorubicine est de 550 mg/m^2.

Le cyclophosphamide (Endoxan) est une moutarde azotée, comme son « frère » l'ifosfamide, le chloraminophène, la caryolysine et le melphalan. Tous font partie de la grande famille des alkylants (alkylation des bases de l'ADN). À fortes doses (classiquement : > 1 g/m^2), le risque essentiel est la cystite hémorragique, elle est prévenue par l'hyperhydratation et l'uromitexan.

La vincristine (ONCOVIN®) est un alcaloïde de la pervenche. Il s'agit d'un poison du fuseau, qu'il déstabilise (à l'inverse des taxanes qui le stabilisent). Sa toxicité essentielle est la neuropathie périphérique (dont la constipation n'est qu'un aspect).

Anthracyclines et alcaloïdes de la pervenche sont parmi les drogues les plus dangereuses en cas d'extravasation. La perfusion doit alors être stoppée immédiatement et un avis de chirurgie plastique doit être demandé en urgence, un risque de nécrose extensive est possible.

Les nausées et vomissements sont associés à pratiquement toutes les chimiothérapies. Les anti-émétiques de référence sont les inhibiteurs du récepteur 5HT3, encore appelés sétrons. La forme orale est probablement aussi efficace que la forme IV. Une association à d'autres anti-émétiques est parfois nécessaire : PLITICAN®, PRIMPERAN®, corticoïdes...

Le syndrome de lyse est à prévenir dans les pathologies agressives à fort taux de croissance : leucémies aiguës, lymphomes de haut grade (tout particulièrement les Burkitt). L'hyperhydratation est nécessaire. L'alcalinisation permet d'éviter la précipitation d'acide urique, par contre elle peut favoriser la précipitation phosphocalcique ; les bicarbonates sont donc contre-indiqués en cas d'hyperphosphorémie (classiquement lorsque, en mM, $Ca^{++} \times P \geq 4$). Le FASTURTEC®, remplaçant de l'uricozyme, est l'hypo-uricémiant le plus puissant, il peut cependant provoquer des réactions allergiques et est d'un prix élevé ; il doit être réservé aux inductions de leucémies aiguës hyperleucocytaires et aux lymphomes de Burkitt.

Dossier 18

Un homme de 65 ans vous est adressé en consultation pour une hyperlymphocytose à 35 000/mm^3.

Question 1 Quels sont les points importants de votre examen clinique ?

Question 2 Quel(s) examen(s) sont nécessaire(s) et suffisant(s) pour porter le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ? Quels résultats en attendez-vous ?

Le diagnostic est confirmé. Son taux d'hémoglobine est à 9,3 g/dL.

Question 3 Quelles sont les trois causes possibles de cette anémie ? Quel examen biologique réalisez-vous pour orienter le diagnostic ?

Question 4 Vous réalisez une électrophorèse des protides sériques. Que pouvez-vous retrouver ? Quelles sont les conséquences possibles ?

Deux ans après, il revient vous voir en consultation avec, à l'examen, une poly-adénopathie (axillaire bilatérale, inguinale bilatérale, cervicale bilatérale) et une splénomégalie. Il est par ailleurs asymptomatique. Aucune prise médicamenteuse.

Question 5 Qu'en pensez-vous ? Que faut-il en conclure ?

Un an après le début du traitement, il présente une volumineuse adénopathie sus-claviculaire gauche.

Question 6 Que suspectez-vous ?

Question 7 Comment le démontrez-vous ?

Question 8 Quel est alors le pronostic ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

23 points

Quels sont les points importants de votre examen clinique ?

- Recherche d'antécédents personnels ou familiaux .... 2 points
- Recherche de signes généraux : .... 2 points
  - état général .... 1 point
  - sueurs nocturnes .... 1 point
  - amaigrissement .... 1 point
- Examen des aires ganglionnaires : .... 3 points
  - schéma daté .... 2 points
  - ganglions périphériques .... 2 points
  - splénomégalie .... 2 points
  - hépatomégalie .... 1 point
- Recherche d'un syndrome anémique .... 2 points
- Recherche d'une sensibilité aux infections bactériennes :.. 2 points
  - en particulier ORL et pulmonaire .... 2 points

Question 2

18 points

Quel(s) examen(s) sont nécessaire(s) et suffisant(s) pour porter le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ? Quels résultats en attendez-vous ?

- Examen du frottis sanguin : .... 3 points
  - hyperlymphocytose .... 2 points
  - faite de petits lymphocytes matures .... 2 points
- Immunophénotypage lymphocytaire sanguin : .... 3 points
  - mise en évidence d'une population lymphoïde monoclonale B .... 2 points
  - score phénotypique permettant le diagnostic .... 1 point
  - CD 19+ .... 2 points
  - CD 5+ .... 2 points
  - CD 23+ .... 1 point
  - en association avec d'autres marqueurs .... NC

Le diagnostic est confirmé. Son taux d'hémoglobine est à 9,3 g/dL.

Question 3

12 points

Quelles sont les trois causes possibles de cette anémie ? Quel examen biologique réalisez-vous pour orienter le diagnostic ?

- Anémie par insuffisance médullaire .... 3 points
- Anémie hémolytique auto-immune .... 3 points
- Érythroblastopénie .... 2 points
- Dosage des réticulocytes .... 4 points

Question 4
11 points

Vous réalisez une électrophorèse des protides sériques. Que pouvez-vous retrouver ? Quelles sont les conséquences possibles ?

- Peut être normale : .... 2 points
- Hypogammaglobulinémie .... 3 points
- Il existe parfois une immunoglobuline monoclonale (IgM le plus souvent) .... 2 points
- Indication aux immunoglobulines polyvalentes intraveineuse : .... 2 points
  - o si hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récidivantes .... 2 points

Deux ans après, il revient vous voir en consultation avec, à l'examen, une poly-adénopathie (axillaire bilatérale, inguinale bilatérale, cervicale bilatérale) et une splénomégalie. Il est par ailleurs asymptomatique. Aucune prise médicamenteuse.

Question 5
10 points

Qu'en pensez-vous ? Que faut-il en conclure ?

- Évolution de sa maladie .... 4 points
- Stade B de Binet au moins .... 2 points
- Indication à un traitement .... 4 points

Question 6
8 points

Que suspectez-vous ?

- Transformation en lymphome de haut grade .... 6 points
- Syndrome de Richter .... 2 points

Question 7
10 points

Comment le démontrez-vous ?

- Biopsie ganglionnaire : .... 4 points
  - o de l'adénopathie sus-claviculaire gauche .... 2 points
- Pour examen anatomopathologique .... 4 points

Question 8
8 points

Quel est alors le pronostic ?

- Pronostic très péjoratif .... 5 points
- Lymphome souvent chimiorésistant .... 3 points

COMMENTAIRES

Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ne nécessite pas d'exploration médullaire : l'association frottis sanguin-immunophénotype des lymphocytes circulants suffit.

L'immunophénotype des lymphocytes circulants détermine la présence ou non de marqueurs essentiellement membranaires dont l'association permet le diagnostic. Pour la LLC, il suffit de 5 marqueurs. Parmi ceux-ci l'expression du CD5 (marqueur T aberrant) et du CD23 sont les principaux.

Les stades selon Binet sont à connaître : il s'agit d'un des meilleurs moyen pour déterminer le pronostic des patients. Parmi les autres facteurs pronostiques, on retrouve le temps de doublement des lymphocytes, certaines anomalies cytogénétiques et géniques (gènes des immunoglobulines) ainsi que certains marqueurs membranaires.

Les complications infectieuses des LLC non traitées sont essentiellement celle des hypogammaglobulinémies (comme pour le myélome) : infections bactériennes à germes encapsulés comme le pneumocoque. Par contre, la généralisation du traitement par le Fludarabine, puissant immunosuppresseur T, a modifié le spectre des infections des patients traités : infections virales (herpes, VZV), pneumocystose... Lorsqu'ils reçoivent ce traitement, ils reçoivent aussi une prophylaxie anti-HSV/VZV (ZELITREX®) et antipneumocyste (BACTRIM®).

Binet A < 3 aires dd
B > 3 aires dd
C : plaquettes < 100 000
Hb < 10 g/l

Dossier 19

Un homme de 65 ans, sans antécédent particulier, non fumeur, sans traitement, consulte son généraliste pour un bilan annuel. La NFS retrouve les résultats suivants :

Leucocytes 10 500 (8 200 neutrophiles, 1 800 lymphocytes), hémoglobine 8,2 g/dl, hématocrite 35 %, érythrocytes 5 000 000/mm^3, plaquettes 490 000/mm^3.

Question 1 Décrivez la numération, donnez le VGM en précisant comment vous le calculez.

Le fer sérique est à 2 µM, la ferritine à 200 µg/l (normales : 20-250).

Question 2 Pouvez-vous établir le mécanisme de l'anémie ? Justifiez.

Question 3 Quel est le meilleur examen qui vous permettrait de trancher ? Si celui-ci n'est pas disponible, quels examens biologiques pouvez-vous demander pour vous aider ?

On retient le diagnostic de carence martiale sur cancer du côlon.

Question 4 Rédigez votre ordonnance de traitement martial. Quels en sont les principaux effets secondaires ?

Question 5 Quel est l'avantage de la prise pendant les repas ? Quel est l'avantage de la prise en dehors des repas ?

Question 6 Sur quels éléments biologiques surveillez-vous l'efficacité de votre traitement (cancer mis à part), sans préciser le rythme ? Sur quel(s) élément(s) décidez-vous de l'interrompre ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
27 points

Décrivez la numération, donnez le VGM en précisant comment vous le calculez.

- Hyperleucocytose à neutrophiles .... 5 points
- Anémie microcytaire, hypochrome .... 5 + 2 points
- Thrombocytose .... 5 points
- VGM = Hte/GR = 70 μm^3 .... 5 + 5 points

Le fer sérique est à 2 µM, la ferritine à 200 µg/l (normales : 20-250).

Question 2
14 points

Pouvez-vous établir le mécanisme de l'anémie ? Justifiez.

- Non : soit inflammatoire, soit inflammatoire + carentielle (fer) .... 7 points
- Car : la présence d'un syndrome inflammatoire augmente le taux de ferritine et peut le normaliser en présence d'une carence martiale .... 7 points

Question 3
14 points

Quel est le meilleur examen qui vous permettrait de trancher ? Si celui-ci n'est pas disponible, quels examens biologiques pouvez-vous demander pour vous aider ?

- Récepteur soluble de la transferrine (indépendant du syndrome inflammatoire) .... 7 points
- Associer la ferritine à d'autres protéines de l'inflammation (profile protéique inflammatoire) : haptoglobine, orosomucoïde, haptoglobine... .... 7 points

On retient le diagnostic de carence martiale sur cancer du côlon.

Question 4
25 points

Rédigez votre ordonnance de traitement martial. Quels en sont les principaux effets secondaires ?

- Nom prénom du patient, date .... 4 points
- Nom du produit .... 5 points
- 200 mg/j soit 2 cp de FERROGRAD®, au moins 3 cp pour les autres molécules. Pas de voie parentérale en première intention .... 5 points
- À prendre en 2 ou 3 fois .... 3 points
- Traitement d'au moins 2 mois (ou un mois renouvelable) .... 5 points
- Signature + tampon .... 3 points

Question 5
10 points

Quel est l'avantage de la prise pendant les repas ? Quel est l'avantage de la prise en dehors des repas ?

- Mieux supporté sur le plan digestif .... 5 points
- Mieux absorbé .... 5 points

Question 6
10 points

Sur quels éléments biologiques surveillez-vous l'efficacité de votre traitement (cancer mis à part), sans préciser le rythme ? Sur quel(s) élément(s) décidez-vous de l'interrompre ?

- NFS, ferritinémie + marqueurs inflammatoires................... 5 points
- Normalisation de la ferritine (estimation difficile en cas de persistance du syndrome inflammatoire)........... 5 points

COMMENTAIRES

La carence martiale est la première cause mondiale d'anémie.

Toute anémie microcytaire est une carence martiale jusqu'à preuve du contraire.

L'intérêt des réticulocytes est très limité, les seules anémies régénératives microcytaires étant la thalassémie (régénération modérée au regard de l'importance de l'anémie, enfant +++) et les anémies microcytaire sous traitement (normalisation de l'anémie avant le VGM).

Une ferritine basse affirme la carence martiale ; une ferritine normale ou haute ne doit être interprétée qu'avec un bilan inflammatoire.

Seul le récepteur soluble de la transferrine n'est pas influencé par le syndrome inflammatoire, le coefficient de saturation peut parfois diminuer dans les inflammations.

Carence martiale + syndrome inflammatoire = cancer digestif (ou gynécologique) jusqu'à preuve du contraire.

Les effets secondaires du traitement doivent être présentés au patient : intolérance digestive (douleurs, constipation, diarrhée) et selles noires.

Dossier 20

Un homme de 65 ans consulte avec les hémogrammes suivants :

Date	Mars 2004	Janvier 2001 confirmé en janvier 2002
GR	2 430 000/mm^3	4 500 000/mm^3
Hb	12,1 g/dL	13,6 g/dL
Ht	24,5 %	41 %
VGM	96 μ^3	91 μ^3
CCMH	33 %	33 %
Leucocytes Polynucléaires neutrophiles Polynucléaires éosinophiles Polynucléaires basophiles Lymphocytes Monocytes	12 000/mm^3 5 000/mm^3 0/mm^3 0/mm^3 6 500/mm^3 500/mm^3	11 500/mm^3 5 000/mm^3 0/mm^3 0/mm^3 6 000/mm^3 500/mm^3
Plaquettes	263 000/mm^3	212 000/mm^3

À l'examen physique, vous ne retrouvez que des adénopathies centimétriques axillaires et une pointe de rate en fin d'expiration. Il est apyrétique.

Question 1 Quelles sont les anomalies de l'hémogramme récent ?

Question 2 Quel est le diagnostic le plus probable que vous pouvez porter ?

Question 3 Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?

Question 4 Quels examens sont nécessaires pour prouver votre diagnostic ?

Votre diagnostic est confirmé.

Question 5 Quel est le stade de sa maladie ?

Après lui avoir annoncé le diagnostic, il vous demande quelles sont les principales complications de cette maladie.

Question 6 Que lui répondez-vous ?

De même, il vous demande des indications quant au pronostic.

Question 7 Que lui répondez-vous ?

Question 8 Détaillez votre suivi.

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

16 points

Quelles sont les anomalies de l'hémogramme récent ?

- Anémie : .... 4 points
  - o normochrome........ 2 points
  - o normocytaire........ 2 points
- Hyperleucocytose .... 4 points
- Hyperlymphocytose .... 4 points

Question 2

15 points

Quel est le diagnostic le plus probable que vous pouvez porter ?

- Leucémie lymphoïde chronique .... 5 points
- Âge supérieur à 60 ans .... 2 points
- Hyperlymphocytose .... 4 points
- Chronique .... 4 points

Question 3

6 points

Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?

- Ils sont rares........ 3 points
- Principalement autre hémopathie lymphoïde avec un passage leucémique .... 3 points

Question 4

10 points

Quels examens sont nécessaires pour prouver votre diagnostic ?

- Frottis sanguin .... 5 points
- Immunophénotypage des lymphocytes sanguins .... 5 points

Votre diagnostic est confirmé.

Question 5

8 points

Quel est le stade de sa maladie ?

- Il s'agit d'une LLC de stade A de Binet .... 8 points

Après lui avoir annoncé le diagnostic, il vous demande quelles sont les principales complications de cette maladie.

Question 6

15 points

Que lui répondez-vous ?

- Complications infectieuses .... 3 points
- Insuffisance médullaire .... 3 points
- Complications auto-immunes........ 3 points
- Transformation en lymphome de haut grade .... 3 points
- Risque augmenté de tumeur solide .... 3 points

De même, il vous demande des indications quant au pronostic.

Question 7 Que lui répondez-vous ?

8 points

- Médiane de survie classiquement non modifiée par rapport à la population du même âge non-malade .... 3 points
- Pronostic excellent .... 5 points
- La moitié des patients évolue vers un stade B ou C .... NC

Question 8 Détaillez votre suivi.

22 points

- En consultation : .... 3 points
  - o tous les six mois .... 3 points
- Examen clinique : .... 3 points
  - o recherche d'adénopathies .... 2 points
  - o recherche d'une splénomégalie .... 2 points
  - o recherche de problèmes infectieux .... 2 points
- Hémogramme : .... 3 points
  - o lymphocytose .... 2 points
  - o recherche de cytopénies .... 2 points

COMMENTAIRES

Dossier sans difficulté.

Il est toujours difficile d'annoncer aux patients qu'ils ont une forme de leucémie mais qui ne nécessite aucun traitement. Il faut bien leur expliquer qu'il s'agit d'une pathologie fréquente, que le mot leucémie ne désigne que des « globules blancs dans le sang » (= leu-cémie), qu'il s'agit d'une maladie chronique.

Dossier 21

Une femme de 65 ans, sans antécédent particulier, consulte pour des troubles de la marche. L'examen retrouve une faiblesse musculaire, des paresthésies des extrémités ; la sensibilité profonde semble perturbée, les réflexes sont diminués et le cutané plantaire est en extension bilatérale. L'ionogramme sanguin et le bilan hépatique sont normaux ; la patiente n'est pas alcoolique. La NFS donne les résultats suivants :

Leucocytes 3 300 (1 500 neutrophiles, 1 200 lymphocytes), hémoglobine 7,5 g/dl, hématocrite 44 %, érythrocytes 4 000 000/mm^3, plaquettes 130 000/mm^3, réticulocytes 1 %.

Question 1 Décrivez la NFS.

Question 2 Quel est le diagnostic le plus probable ? Justifiez votre réponse.

Question 3 En dehors du contrôle de la NFS, quel est le premier examen à demander ? Quel résultat vous attendez-vous à obtenir ?

Question 4 Quels examens demandez-vous en première intention pour confirmer votre diagnostic ?

Malgré vos directives, le patient est transfusé, avant ses prélèvements (questions 3 et 4).

Question 5 Cela modifie-t-il les résultats ? Si c'est le cas, quel(s) examen(s) est (sont) susceptibles de vous aider ?

Votre diagnostic est confirmé et la patiente est traitée. Après 5 ans, la NFS montre une anémie à 7,5 g/dl, VGM 68 %, leucocytes normaux, plaquettes à 475 000/mm^3.

Question 6 Dans le contexte, quelle hypothèse doit être évoquée ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

15 points

Décrivez la NFS.

- Pancytopénie : neutropénie + thrombopénie modérées, anémie .... 5 points
- Anémie macrocytaire (VGM = Hte/GR = 110 μm^3) .... 5 points
- Arégénérative (1 % = 40 000/mm^3) .... 5 points

Question 2

25 points

Quel est le diagnostic le plus probable ? Justifiez votre réponse.

- Anémie de Biermer (= anémie pernicieuse) .... 10 points
- Anémie macrocytaire arégénérative + troubles neurologiques (sclérose combinée de la moelle, associant syndrome pyramidal et syndrome cordonal postérieur) = carence en B12 .... 10 points
- Par ordre de fréquence, âge, femme = Biermer .... 5 points

Question 3

15 points

En dehors du contrôle de la NFS, quel est le premier examen à demander ? Quel résultat vous attendez-vous à obtenir ?

- Myélogramme .... 10 points
- Mégaloblastose .... 5 points

Question 4

15 points

Quels examens demandez-vous en première intention pour confirmer votre diagnostic ?

- Carence = B12 + folates .... 5 points
- Biermer = anticorps antifacteur intrinsèque (FI) + ... 5 points
  - o soit anticorps anticellules pariétales .... 5 points
  - o soit gastrine sérique

Malgré vos directives, le patient est transfusé, avant ses prélèvements (questions 3 et 4).

Question 5

20 points

Cela modifie-t-il les résultats ? Si c'est le cas, quel(s) examen(s) est (sont) susceptibles de vous aider ?

- Disparition de la mégaloblastose médullaire en quelques heures .... 5 points
- Normalisation des folates et B12 .... 5 points
- Peut fausser les résultats d'anticorps. Si anti-FI positif : diagnostic de Biermer quasi-certain. .... 5 points
- Marqueurs à normalisation retardée : homocystéine (augmentée) ou acide méthylmalonique (augmenté) : en faveur de la carence en B12 ou en folates .... 5 points

Votre diagnostic est confirmé et la patiente est traitée. Après 5 ans, la NFS montre une anémie à 7,5 g/dl, VGM 68 %, leucocytes normaux, plaquettes à 475 000/mm^3.

Question 6

10 points

Dans le contexte, quelle hypothèse doit être évoquée ?

- Carence martiale très probable (anémie microcytaire + thrombocytose) et/ou syndrome inflammatoire .... 5 points
- Écarter un cancer gastrique .... 5 points

COMMENTAIRES

Les anémies macracytaires doivent être interprétées en fonction du taux de réticulocytes.

Toute anémie macrocytaire arégénérative doit bénéficier d'un myélogramme (sauf étiologies évidentes comme l'hypothyroïdie, le myélame ou le Waldenström de part leur paraprotéine, cas où le VGM est < 110 μm^3). Le myélagramme a l'avantage de la simplicité, de la rapidité de réponse sur les dosages, il élimine une hémopathie (surtout myélodysplasies et leucémies aiguës) et affirme le diagnostic de carence en B12, folates ou enzymes du cycle des folates/cobalamines, par son aspect de mégaloblastose.

La carence en folates ne donne pas de troubles neurologiques.

La carence profonde en folates peut provoquer une diminution du taux de B12, sans carence réelle.

La maladie de Biermer représente 90 % des cas de carences en B12 avec anémie mégaloblastique.

Les troubles neurologiques peuvent être irréversibles.

Le test de Schilling et les prélèvements gastriques avec dosage du FI sont quasiment abandonnés, d'autant que les réactifs ne sont plus disponibles.

Les anti-FI sont très spécifiques (proche de 100 %) mais peu sensibles (50-70 %). Les anticellules pariétales, la gastrine et la pentagastrine I sont très sensibles mais peu spécifiques.

Le traitement consiste en 1 000 μg de B12 en IM/mois, à vie (certains proposent 1 000 μg/j per os).

Le risque de cancer gastrique est classique mais rare. Les tumeurs carcinoïdes sont plus fréquentes que les adénocarcinomes.

Les troubles auto-immuns associés sont fréquents, notamment thyroïdiens.

Dossier 22

Vous voyez en consultation une jeune fille de 16 ans. Depuis 48 heures, elle présente sur tout le corps des taches rouges qui vous évoquent un purpura. Elle n'a pas d'antécédent. Elle est apyrétique et son état général est bon.

Question 1 Quels éléments sémiologiques vous évoqueraient un purpura vasculaire ?

L'hémogramme retrouve :

- Leucocytes : 7 000/mm^3
- Polynucléaires neutrophiles : 40 %
- Polynucléaires éosinophiles : 2 %
- Polynucléaires basophiles : 0 %
- Lymphocytes : 50 %
- Monocytes : 8 %
- Hémoglobine : 13,2 g/dL
- Plaquettes : 4 000/mm^3

Question 2 Comment complétez-vous votre examen clinique ?

Question 3 Quel(s) est(sont) le(s) examen(s) complémentaire(s) nécessaire(s) en urgence ?

Question 4 Quel est le diagnostic le plus probable ?

Celui-ci est confirmé.

Question 5 Complétez votre bilan biologique.

La patiente est traitée par des corticoïdes.

Question 6 Quelles sont les évolutions possibles ?

Elle doit bénéficier finalement d'une splénectomie.

Question 7 Quelles sont les principales complications immédiates de ce geste ?

Question 8 Quelles sont les principales complications à long terme et comment le prévenez-vous ?

Question 9 Comment pouvez-vous vous assurer à distance que le chirurgien n'a pas laissé en place de rate accessoire ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

8 points

Quels éléments sémiologiques vous évoqueraient un purpura vasculaire ?

- Infiltré........ 2 points
- Prédominant aux membres inférieurs........ 2 points
- Déclives........ 2 points
- Parfois nécrotique........ 2 points

Question 2

30 points

Comment complétez-vous votre examen clinique ?

- Tolérance : évaluation du syndrome hémorragique :
  - o ophtalmologique :
    - amputation du champ visuel........ 2 points
    - baisse de l'acuité visuelle........ 2 points
  - o ORL :
    - bulles buccales........ 2 points
    - gingivorragies........ 1 point
    - épistaxis........ 1 point
  - o neurologique :
    - syndrome méningé........ 2 points
    - coma........ 1 point
    - signe de localisation........ 1 point
  - o cutané :
    - purpura à qualifier et quantifier........ 2 points
- Recherche d'une étiologie :
  - o signes généraux........ 2 points
  - o en faveur d'une maladie auto-immune :
    - arthralgies........ 1 point
    - phénomène de Raynaud........ 1 point
    - éruption lupique........ 1 point
  - o facteur de risque VIH et VHC :........ 1 point
    - antécédent de transfusion,........ 1 point
    - de toxicomanie........ 1 point
  - o prise médicamenteuse........ 2 points
  - o syndrome tumoral :
    - splénomégalie........ 2 points
    - adénopathies........ 2 points
    - hépatomégalie........ NC
  - o en faveur d'une virose :
    - fièvre........ 1 point
    - signes respiratoires........ NC
    - angine........ NC
    - éruption récente........ NC
    - syndrome grippal........ 1 point
  - o antécédent de transfusion plaquettaire récente........ NC

Question 3
13 points

Quel(s) est(sont) le(s) examen(s) complémentaire(s) nécessaire(s) en urgence ?

- Bilan d'hémostase .... 2 points
- à la recherche d'une coagulopathie de consommation .... 1 point
  - o TP .... 1 point
  - o Fibrinogène .... 1 point
  - o DDimères .... 1 point
- Frottis sanguin .... 1 point
  - o recherche de cellules anormales .... 2 points
- Myélogramme par ponction sternale .... 2 points
  - o recherche de mégacaryocytes .... 2 points
  - o en faveur du caractère périphérique de la thrombopénie .... NC

Question 4
4 points

Quel est le diagnostic le plus probable ?

- Purpura thrombopénique immunologique idiopathique..... 4 points

Celui-ci est confirmé.

Question 5
9 points

Complétez votre bilan biologique.

- Sérologies virales :
  - o VIH .... 2 points
  - o VHC .... 2 points
- Bilan auto-immun :
  - o facteurs antinucléaires .... 2 points
  - o test de Coombs érythrocytaire .... 1 point
- Groupage ABO et Rh et phénotypage érythrocytaire .... 1 point
- Recherche d'agglutinines irrégulières .... 1 point

La patiente est traitée par des corticoïdes.

Question 6
4 points

Quelles sont les évolutions possibles ?

- Évaluation après 3 semaines de traitement .... 1 point
- Corticosensibilité : .... 1 point
  - o si normalisation des plaquettes .... NC
- Avec risque de corticodépendance à la décroissance .... 1 point
- Corticorésistance .... 1 point

Elle doit bénéficier finalement d'une splénectomie.

Question 7

8 points

Quelles sont les principales complications immédiates de ce geste ?

- Complication opératoire :
  - o plaie colique (angle gauche) .... 1 point
  - o plaie pancréatique .... 1 point
- Complication post-opératoire :
  - o essentiellement thrombo-embolique .... 1 point
- Complications anesthésiques .... 1 point
- Collection de la loge de splénectomie : .... 1 point
  - o hématome .... 1 point
  - o infection (abcès à pyogène) .... 1 point
- Thrombocytose .... 1 point

Question 8

19 points

Quelles sont les principales complications à long terme et comment le prévenez-vous ?

- Accident infectieux à germe encapsulé : .... 2 points
  - o risque de septicémie foudroyante .... 1 point
  - o et de pneumopathie .... 1 point
  - o essentiellement à pneumocoque .... 2 points
  - o aussi *hemophilus*, méningocoque .... 1 point
- Prévention :
  - o vaccination antipneumococcique : .... 2 points
    - avant la splénectomie .... 1 point
    - aussi anti-*hemophilus* .... 1 point
    - avec rappel tous les 5 ans .... 1 point
    - à vie .... 1 point
  - o antibioprophylaxie : .... 2 points
    - pénicilline V (ORACILLINE®) .... 1 point
    - macrolides si allergie .... NC
    - pendant 2 ans .... 1 point
  - o éducation du patient : .... 2 points
    - port d'un certificat .... NC
    - hospitalisation en urgence si fièvre élevée .... NC
    - dès suspicion, traitement par céphalosporine de 3e génération .... NC

Question 9

5 points

Comment pouvez-vous vous assurer à distance que le chirurgien n'a pas laissé en place de rate accessoire ?

- Présence de corps de Jolly .... 2 points
- Au frottis sanguin .... 3 points

COMMENTAIRES

La différence purpura vasculaire/non vasculaire doit être parfaitement connue. Il est possible que vous ayez une photographie à commenter.

La gravité d'un purpura s'évalue sur 3 points : la présence d'un syndrome infectieux (*purpura fulminans*), le caractère rapidement extensif, l'atteinte muqueuse et neurologique.

Même si les thrombopénies périphériques sont classiques dans le cadre de certaines maladies auto-immunes, les formes idiopathiques sont les plus fréquentes. Il n'est pas indiqué de rechercher des anticorps antiplaquettes, quelle que soit la technique utilisée : ce sont des recherches qui souffrent du manque de sensibilité et spécificité et qui n'ont aucun impact sur l'attitude thérapeutique.

Le myélogramme doit par contre être systématique : recherche de cellules anormales, recherche de mégacaryocytes.

La splénectomie est le geste curateur de la plupart des thrombopénies chroniques (au moins 6 mois d'évolution) auto-immunes. Il faut connaître les complications immédiates (opératoires, plaquettes) et à distance (risque infectieux +++) et les moyens de prévention.

Le vaccin antipneumococcique protège de la majorité des sérotypes des pneumocoques (plus des 2/3) et n'a pas de contre-indication : il doit être réalisé tous les 5 ans, à vie.

L'antibioprophylaxie fait appel à l'ORACILLINE® pendant 2 ans à la dose de 1MU x 2/jour (AMM). Il faut cependant garder à l'esprit que le risque existe aussi au-delà de 2 ans.

Dossier 23

Une femme de 65 ans, ayant pour seul antécédent une hypertension artérielle bien équilibrée sous anticalcique, se présente aux urgences pour un syndrome hémorragique. Depuis 3 à quatre jours elle présente de multiples épistaxis ainsi que des hématomes diffus. Elle est apyrétique, sa tension est normale. À l'interrogatoire elle dit avoir des selles noires depuis 48 heures.

Question 1 Quel bilan biologique demandez-vous ?

Le bilan d'hémostase est le suivant : Fibrinogène 3,2 g/l, TP 85 %, TCA 65 pour un témoin à 32.

Question 2 Quels facteurs de la coagulation peuvent être impliqués chez cette patiente ?

L'activité coagulante du VIII est à 5 %.

Question 3 Quel est votre diagnostic ? Justifiez-le. Comment le prouvez-vous ?

Question 4 Que recherchez-vous à l'examen clinique pour orienter le bilan étiologique ? Quels examens demandez-vous pour en retrouver l'étiologie ?

Question 5 Quels types de facteurs de la coagulation pourraient être donnés pour arrêter le syndrome hémorragique rapidement ? Justifiez.

Question 6 Quel traitement de fond proposez-vous ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

26 points

Quel bilan biologique demandez-vous ? Justifiez votre choix.

- NFS : thrombopénie ? répercussions sur le taux d'hémoglobine ? .... 6 points
- TP, TCA, Fibrinogène : déficit d'activité de facteurs de la coagulation ? .... 6 points
- D-dimères : CIVD ? .... 4 points
- Électrophorèse des protides : pic monoclonal orientant vers un Waldenström ? .... 4 points
- Groupe rhésus, (2 déterminations), RAI : si besoins transfusionnels .... 6 points

Le bilan d'hémostase est le suivant : Fibrinogène 3,2 g/l, TP 85 %, TCA 65 pour un témoin à 32.

Question 2

12 points

Quels facteurs de la coagulation peuvent être impliqués chez cette patiente ?

- VIII .... 4 points
- IX .... 4 points
- XI .... 4 points

L'activité coagulante du VIII est à 5 %.

Question 3

22 points

Quel est votre diagnostic ? Justifiez-le. Comment le prouvez-vous ?

- Anticorps anti-VIII .... 8 points
- Forme acquise = l'hémophilie est éliminée sur les critères suivants : femme et âgée .... 6 points
- Mélange plasma du malade + plasma témoin ne corrige pas le TCA. .... 8 points

Question 4
20 points

Que recherchez-vous à l'examen clinique pour orienter le bilan étiologique ? Quels examens demandez-vous pour en retrouver l'étiologie ?

- Splénomégalie .... 4 points
- Adénopathies.. 4 points
- Signes d'auto-immunité : livedo, sclérodermie, calvitie partielle ou complète, troubles neurologiques, œdèmes (évoquant un syndrome néphrotique), signes d'insuffisance cardiaque... .... 4 points
- Facteurs antinucléaires, anticorps antitissus, électrophorèse des protides et immunofixation des protides sériques, protéinurie des 24 h, C3, C4, CH50, facteur rhumatoïde, dosage des immunoglobulines.. 4 points
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien.................................... 4 points

Question 5
8 points

Quels types de facteurs de la coagulation pourraient être donnés pour arrêter le syndrome hémorragique rapidement ? Justifiez.

- VII (de préférence activé) : agit en aval du VIII................. 4 points
- Complexe prothrombinique activé (VII activé + IX + X) : shunte le VIII .... 4 points

Question 6
12 points

Quel traitement de fond proposez-vous ?

- Traitement étiologique .... 6 points
- En l'absence d'étiologie retrouvée : corticothérapie +/- immunosuppression (référence = cyclophosphamide) .... 6 points

COMMENTAIRES

Les syndromes hémorragiques sont dus soit à des anomalies de l'hémostase primaire (plaquettes, Willebrand, fibrinogène), soit de la coagulation.

Certaines situations pathologiques peuvent favoriser les saignements, sans déficit de facteur de l'hémostase : anémie profonde (interactions des plaquettes avec les globules rouges modifiées), polyglobulie, Waldenström...

Toute anomalie d'un facteur de la coagulation peut être soit quantitative, soit qualitative, d'où la nécessité d'associer dosage de l'antigène et dosage de l'activité, lorsqu'on étudie un facteur.

En cas de déficit constitutionnel, le cas clinique signalera probablement des cas familiaux.

Pour rappel, l'hémophilie (déficit en VIII ou IX) est liée à l'X, elle ne touche donc pas (sauf cas exceptionnels) les femmes. Le diagnostic se fait dans la petite enfance dans la forme sévère.

Le TP étudie les facteurs I, II, V, VII, X.

Le TCA explore les facteurs I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, prékallicréine (PK) et kininogène de haut poids moléculaire (KHM).

Les déficits en XII, PK et KHM ne provoquent pas de saignement.

Le XIII (qui stabilise la fibrine), n'est pas exploré par les tests habituels. Son déficit est exceptionnel.

Les déficits acquis sont essentiellement dus à des consommations (CIVD), un déficit de production (insuffisance hépatique) ou à la présence d'anticorps.

Les anticorps anti-VIII sont les anticorps antifacteurs de la coagulation les plus fréquents. Ils apparaissent généralement chez la personne âgée, sans différence de sexe. Le syndrome hémorragique est généralement sévère, source d'une mortalité élevée (10 à 20 %). Le traitement actuel de l'hémorragie est le VII activé de synthèse (NOVOSEVEN®), le traitement de fond fait appel aux corticoïdes +/- cyclophosphamide. Les étiologies les plus fréquentes sont les maladies auto-immunes, les lymphomes et le post-partum.

Dossier 24

Vous recevez pour un 2e avis une patiente de 70 ans pour thrombopénie chronique.

L'historique des hémogrammes retrouve :

En 08/01 : plaquettes 100 000/mm3
En 06/02 : plaquettes 80 000/mm3
En 06/03 : plaquettes 60 000/mm3
En 01/04 : plaquettes 40 000/mm3
En 03/04 : plaquettes 20 000/mm3

En 08/01 : le myélogramme était normal.

Son hémogramme actuel retrouve :

Leucocytes : 4 800/mm3
Polynucléaires neutrophiles : 2 500/mm3
Polynucléaires éosinophiles : 0/mm3
Polynucléaires basophiles : 0/mm3
Lymphocytes : 2 000/mm3
Monocytes : 300/mm3
Hémoglobine : 13,2 g/dL
VGM : 105 μm3
Réticulocytes : 35 000/mm3
Plaquettes : 20 000/mm3
VS : à 2 mm à 1 heure

Le myélogramme actuel retrouve des signes de dysplasie sur les lignées érythroïdes et mégacaryocytaires.

Elle prend du MOPRAL® depuis 1 an pour un reflux gastro-œsophagien. Dans la notice, elle a vu qu'une toxicité et une diminution des globules du sang étaient possibles.

Question 1 Que lui répondez-vous ?

Question 2 Quels éléments vont à l'encontre actuellement du diagnostic de thrombopénie périphérique immunologique ?

Question 3 Quel est l'examen qui permet d'affirmer l'origine centrale d'une thrombopénie ?

Question 4 À l'examen physique, où recherchez-vous un syndrome hémorragique ?

Une origine centrale est confirmée.

Question 5 Quel traitement pouvez-vous proposer pour faire remonter son chiffre de plaquettes ?

Inquiète, elle vous demande les précautions à avoir dans sa vie quotidienne.

Question 6 Que répondez-vous ?

Question 7 Quelle sera votre surveillance ?

GRILLE DE CORRECTION

Elle prend du MOPRAL® depuis 1 an pour un reflux gastro-œsophagien. Dans la notice, elle a vu qu'une toxicité et une diminution des globules du sang étaient possibles.

Question 1
11 points

Que lui répondez-vous ?

- **Ce n'est pas une thrombopénie par toxicité du MOPRAL®** .... 3 points
- **Car la thrombopénie existait avant** .... 4 points
- **Et pas d'aggravation nette après sa prise** .... 2 points
- **La diminution des plaquettes étant presque linéaire dans le temps** .... 2 points

Question 2
16 points

Quels éléments vont à l'encontre actuellement du diagnostic de thrombopénie périphérique immunologique ?

- **Âge** .... 4 points
- **Autre anomalie de l'hémogramme :** .... 5 points
  - o **macrocytose** .... 2 points
- **Dysplasie au myélogramme** .... 5 points

Question 3
11 points

Quel est l'examen qui permet d'affirmer l'origine centrale d'une thrombopénie ?

- **Étude isotopique** .... 2 points
- **Durée de vie des plaquettes** .... 4 points
- **Montre une durée de vie normale en cas de thrombopénie centrale** .... 3 points
- **Soit 8 jours environ** .... 2 points

Question 4
25 points

À l'examen physique, où recherchez-vous un syndrome hémorragique ?

- **Cutané :** .... 4 points
  - o **purpura pétéchial** .... 3 points
  - o **ecchymoses** .... 3 points
- **Muqueux :** .... 4 points
  - o **bulles hémorragiques buccales** .... 3 points
  - o **gingivorragies** .... 3 points
  - o **épistaxis** .... 3 points
- **Saignement gynécologique** .... 2 points

Une origine centrale est confirmée.

Question 5
6 points

Quel traitement pouvez-vous proposer pour faire remonter son chiffre de plaquettes ?

- Transfusion plaquettaire .... 6 points

Inquiète, elle vous demande les précautions à avoir dans sa vie quotidienne.

Question 6
20 points

Que répondez-vous ?

- Éviter les situations à risque de saignement : .... 2 points
  - o sport de contact .... 2 points
  - o risque de coupure ou éraflures .... 2 points
  - o par exemple mettre des gants si jardinage... .... 1 point
- Pas d'injection intramusculaire .... 3 points
- Précaution si geste chirurgical : .... 2 points
  - o ou dentaire .... 2 points
- Pas d'anticoagulant .... 2 points
  - o ou anti-agrégant plaquettaires .... 2 points
- Pas d'anti-inflammatoires non stéroïdiens .... 2 points

Question 7
11 points

Quelle sera votre surveillance ?

- En consultation tous les mois au début .... 2 points
- Recherche d'un syndrome hémorragique .... 3 points
- Numération plaquettaire toutes les semaines au début : ... 2 points
  - o pour juger de la cinétique .... 2 points
- Puis rythme à adapter selon la clinique et les chiffres plaquettaires .... 2 points

COMMENTAIRES

Il s'agit d'un dossier atypique. Le problème de l'imputabilité d'un médicament dans les anomalies d'hémogramme est fréquent en consultation. En pratique, sauf les cas d'agranulocytose et de thrombopénie à l'héparine, le tableau est rarement sévère et il est souvent difficile d'affirmer cette imputabilité. La démarche diagnostique ne doit donc pas être différente de celle habituelle devant l'anomalie donnée.

Seule l'étude isotopique permet d'affirmer le caractère périphérique d'une thrombopénie. Il existe en effet des moelles riches en mégacaryocytes d'aspect normaux ou sub-normaux, qui sont en fait des dysmégacaryopoïèses. Il s'agit cependant d'un examen dont l'indication est portée par le spécialiste hématologue.

Les précautions à prendre chez tout patient thrombopénique sont à connaître parfaitement.

Dossier 25

Un homme de 42 ans, doit être traité par allogreffe de moelle osseuse pour une leucémie aiguë lymphoblastique Ph1 +. Le conditionnement prévoit du cyclophosphamide (ENDOXAN®) et une irradiation corporelle totale.

Question 1 Quelles conditions médicales et légales doit présenter le donneur pour pouvoir donner sa moelle ?

Question 2 Chez un donneur volontaire, en dehors de la moelle quelle autre source de cellules souches hématopoïétiques peut être utilisée pour une allogreffe ? Comment peut-on dans ce cas recueillir le greffon ?

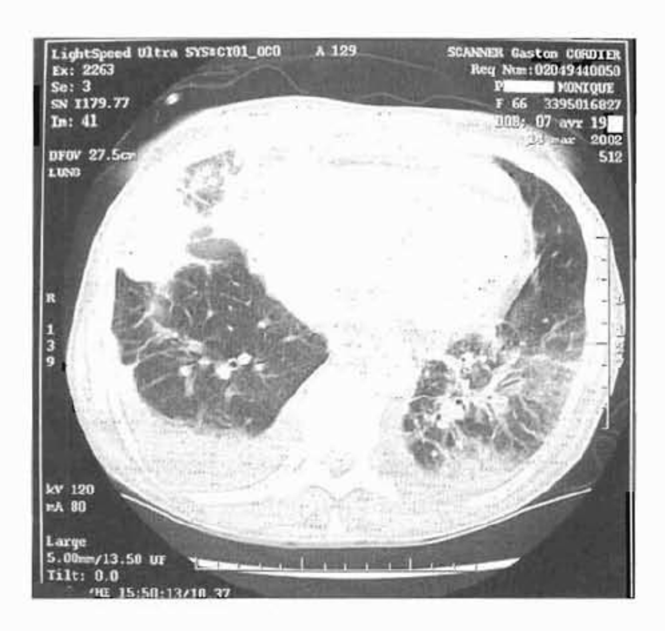
Dès la veille de la greffe, de la ciclosporine est prescrite au patient.

Question 3 Quelles sont ici les indications de ce traitement ? Quels sont les principaux effets secondaires à surveiller ? Sur quel(s) critère(s) adaptez-vous la posologie ?

Au 18e jour après la greffe, alors que le patient est en aplasie, sans antibiotique, un érythème diffus apparaît sur l'ensemble du tronc.

Question 4 Quel est le premier diagnostic à évoquer ? Si une biopsie était effectuée, que montrerait-elle ? Quel en est le traitement de première ligne ?

Au 26e jour le patient est toujours fébrile, alors qu'il est sous antibiotiques à large spectre depuis 6 jours. Il se plaint de douleurs latérothoraciques ; le scanner est présenté dans la figure.



Question 5 Quelle est la première hypothèse diagnostique ? Quels moyens permettent parfois d'éviter une telle complication ?

Deux ans après la greffe le patient se plaint de troubles visuels. Il dit voir flou, se sentir fréquemment ébloui, et moins bien distinguer les couleurs.

Question 6 Quelle est votre principale hypothèse diagnostique ? Quelle en est la cause ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
24 points

Quelles conditions médicales et légales doit présenter le donneur pour pouvoir donner sa moelle ?

- Typage HLA compatible avec le receveur, dans l'idéal sans différence (sans mismatch)........ 8 points
- Pas de contre-indication à l'anesthésie générale........ 3 points
- Sérologie VIH négative........ 3 points
- Absence d'hémopathie ou cancer non guéri........ 3 points
- Absence d'infection active........ 3 points
- Consentement confirmé devant le président du tribunal de grande instance........ 4 points

Question 2
14 points

Chez un donneur volontaire, en dehors de la moelle quelle autre source de cellules souches hématopoïétiques peut être utilisée pour une allogreffe ? Comment peut-on dans ce cas recueillir le greffon ?

- Cellules souches circulantes........ 6 points
- Stimulation du donneur par du G-CSF, typiquement 5 jours........ 4 points
- Recueil par cytaphérèse........ 4 points

Dès la veille de la greffe, de la ciclosporine est prescrite au patient.

Question 3
20 points

Quelles sont ici les indications de ce traitement ? Quels sont les principaux effets secondaires à surveiller ? Sur quel(s) critère(s) adaptez-vous la posologie ?

- Éviter le rejet du greffon (rôle mineur)........ 4 points
- Diminuer le risque et l'intensité de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH)........ 6 points
- Insuffisance rénale, hypertension artérielle, tremblements/convulsions, hypertrichose, hypertrophie gingivale, infections opportunistes, lymphoproliférations, hyperuricémie........ 6 points
- Dosages........ 4 points

Au 18e jour après la greffe, alors que le patient est en aplasie, sans antibiotique, un érythème diffus apparaît sur l'ensemble du tronc.

Question 4
14 points

Quel est le premier diagnostic à évoquer ? Si une biopsie était effectuée, que montrerait-elle ? Quel en est le traitement de première ligne ?

- GVH aiguë .... 6 points
- Infiltration lymphocytaire +/- vacuoles de l'épiderme .... 4 points
- Corticothérapie (habituellement 1 à 2 mg/kg de méthylprednisolone) .... 4 points

Au 26e jour le patient est toujours fébrile, alors qu'il est sous antibiotiques à large spectre depuis 6 jours. Il se plaint de douleurs latéro-thoraciques ; le scanner est présenté dans la figure.

Question 5
20 points

Quelle est la première hypothèse diagnostique ? Quels moyens permettent parfois d'éviter une telle complication ?

- Aspergillose pulmonaire (atteinte nodulaire, périphérique, douleur pariétale, terrain, argument de fréquence) .... 6 points
- Traitement par amphotéricine B en cas d'aplasie restant fébrile après au moins 5 jours d'antibiothérapie à large spectre .... 6 points
- Antigénémie aspergillaire recherchée 1 à 2 fois par semaine et traitement par amphotéricine B en cas de positivité ...... 4 points
- Radiographies de thorax systématiques .... 4 points
- NB : En cas de contre-indication à l'amphotéricine B, il est possible d'utiliser les formes liposomales, du Voriconazole ou de la Caspofungine.

Deux ans après la greffe le patient se plaint de troubles visuels. Il dit voir flou, se sentir fréquemment ébloui, et moins bien distinguer les couleurs.

Question 6
8 points

Quelle est votre principale hypothèse diagnostique ? Quelle en est la cause ?

- Cataracte .... 4 points
- Irradiation corporelle totale... 4 points

COMMENTAIRES

Compte tenu des différentes origines du greffon, le terme restreint « greffe de moelle » doit être remplacé par l'expression plus générale de « greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ». Les greffons sont soit de la moelle, soit des cellules souches périphériques, soit du sang de cordon placentaire.

La greffe allogénique s'effectue avec un donneur et additionne les effets du conditionnement et du nouveau système immunitaire. Dans la fratrie de mêmes père et mère la chance de trouver un donneur identique est de 1/4, dans le fichier international, pour les caucasiens, elle est de 1/2 à 1/3 en moyenne.

La première indication mondiale d'allogreffe, et de loin, est la leucémie aiguë.

L'autogreffe de CSH est un abus de langage, il s'agit en fait d'une autotransfusion de CSH. Seul le conditionnement a un effet thérapeutique, la greffe ne permet que de raccourcir la durée de l'aplasie.

Une greffe de CSH périphériques, qu'elle soit allogénique ou autologue, provoque une aplasie d'environ 12 jours. Une greffe de moelle est suivie d'une aplasie d'au moins 3 semaines.

Les conditionnements atténués (alias « mini-greffe ») permettent de raccourcir l'aplasie (voir de la supprimer) et de diminuer les effets secondaires de l'induction. Les complications plus tardives sont par contre identiques aux greffes allogéniques « classiques ».

Le but du conditionnement est de « faire de la place » (sauf pour les conditionnements atténués), de créer une immunodépression afin d'éviter le rejet du greffon et enfin, en cas de greffe pour un cancer, avoir un effet antitumoral.

Les complications infectieuses les plus fréquentes sont :

- bactéries : essentiellement pendant l'aplasie (surtout cocci gram positif) ;
- virus : herpes buccal, CMV (suivi sur l'antigénémie CMV dès la sortie d'aplasie, et traité en cas de positivité) ;
- champignons : candidose buccale ou digestive, aspergillose (suivie sur l'antigénémie, possible même en aplasie, traitement empirique en cas d'antigénémie positive ou de fièvre persistant plus de 5 à 7 jours sous antibiotiques à large spectre).

La GVH est dite aiguë avant le 100e jour. Elle est d'installation rapide, touche surtout la peau mais souvent également le foie ou le tube digestif. Physiologiquement il s'agit plutôt d'une attaque lymphocytaire de type TH1. le traitement repose sur les corticoïdes en première ligne. En cas d'échec on utilise les bolus de corticoïdes, le sérum antilymphocytaire ou, hors AMM, des anticorps antirécepteur à l'interleukine 2.

La GVH chronique apparaît par définition après le 100e jour. Elle se présente comme des troubles de type auto-immun : sclérodermie, lychen, bronchiolite. Il s'agit plutôt d'attaques de type TH2. le traitement est souvent difficile, faisant appel aux corticoïdes, aux immunodépresseurs, ou thalidomide...

L'analyse des résultats d'une allogreffe doit prendre en compte la survie mais également la qualité de vie, parfois fortement altérée.

Dossier 26

Vous voyez un homme de 55 ans en consultation pour une thrombopénie à 115 000/mm^3. Son examen physique est normal, mise à part une hypertrophie parotidienne. Le reste de l'hémogramme est normal.

Question 1 Que devez-vous rechercher en premier lieu ?

Vous décidez une simple surveillance et le revoyez 1 an après. Vous palpez la rate en fin d'inspiration. Vous notez 2 angiomes stellaires sur le tronc. Son hémogramme est le suivant :

Leucocytes : 5 000/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 1 800/mm^3
Polynucléaires éosinophiles : 100/mm^3
Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
Lymphocytes : 2 500/mm^3
Monocytes : 600/mm^3
Hémoglobine : 12,5 g/dL
VGM : 92 μm^3
Réticulocytes : 55 000/mm^3
Plaquettes : 98 000/mm^3
VS : à 2 mm à 1 heure

Question 2 Quelles sont les anomalies de l'hémogramme ?

Question 3 Quel est le diagnostic le plus probable pour expliquer ces anomalies ?

Question 4 Comment complétez-vous alors votre examen clinique ? Quels examens demandez-vous ?

Question 5 Quelle est la principale étiologie en France ?

1 an après, vous avez l'hémogramme suivant :

Leucocytes : 3 900/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 1 500/mm^3
Polynucléaires éosinophiles : 0/mm^3
Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
Lymphocytes : 1 300/mm^3
Monocytes : 200/mm^3
Hémoglobine : 9,2 g/dL
VGM : 76 μm^3
Plaquettes : 95 000/mm^3

Question 6 Qu'en pensez-vous et que faites-vous ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

10 points

Que devez-vous rechercher en premier lieu ?

- **Fausse thrombopénie à l'EDTA .... 5 points**
- **Faire un compte de plaquettes sur citrate .... 5 points**

Vous décidez une simple surveillance et le revoyez 1 an après. Vous palpez la rate en fin d'inspiration. Vous notez 2 angines stellaires sur le tronc. Son hémogramme est le suivant :

Leucocytes : 5 000/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 1 800/mm^3
Polynucléaires éosinophiles : 100/mm^3
Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
Lymphocytes : 2 500/mm^3
Monocytes : 600/mm^3
Hémoglobine : 12,5 g/dL
VGM : 92 μm^3
Réticulocytes : 55 000/mm^3
Plaquettes : 98 000/mm^3
VS : à 2 mm à 1 heure

Question 2

20 points

Quelles sont les anomalies de l'hémogramme ?

- **Thrombopénie .... 5 points**
- **Anémie : .... 5 points**
  - **o normocytaire .... 5 points**
  - **o arégénérative .... 5 points**

Question 3

10 points

Quel est le diagnostic le plus probable pour expliquer ces anomalies ?

- **Hypersplénisme .... 10 points**

Question 4 Comment complétez-vous alors votre examen clinique ? Quels examens demandez-vous ?

30 points

- Recherche de signes d'hépatopathie/cirrhose :
  - o hépatomégalie .... 1 point
  - o ascite .... 2 points
  - o circulation veineuse collatérale .... 2 points
  - o angiomes stellaires .... 1 point
- Recherche d'une étiologie :
  - o alcoolisme : .... 1 point
    - consommation journalière .... 1 point
    - signes évocateurs (érythrose faciale, hypertrophie des parotides...) .... 1 point
  - o facteurs de risque VHC et VHB : .... 1 point
    - antécédent de transfusion .... 1 point
    - vie sexuelle à risque (VHB) .... 1 point
    - toxicomanie intraveineuse .... 1 point
- Biologie :
  - o biologie hépatique :
    - ASAT, ALAT .... 1 point
    - gammaGT .... 1 point
    - bilirubine totale .... 1 point
  - o TP, facteur V .... 1 point
  - o albumine .... 1 point
  - o sérologies VHC .... 1 point
  - o sérologie VHB .... 1 point
- Échographie abdominale :
  - o aspect du foie .... 1 point
  - o taille du foie .... 1 point
  - o recherche de nodules hépatiques .... 1 point
  - o ascite .... 1 point
  - o taille de la rate .... 1 point
  - o étude des flux sanguins au doppler .... 1 point
  - o en particulier taille et flux du tronc porte .... 1 point
  - o recherche perméabilisation de la veine ombilicale .... 1 point
- Fibroscopie œsogastroduodénale :
  - o recherche de varices œsophagienne .... 1 point
  - o et d'une gastrite d'hypertension portale .... 1 point

Question 5 *10 points*

Quelle est la principale étiologie en France ?

- **Cirrhose éthylique** .... **10 points**

1 an après, vous avez l'hémogramme suivant :

Leucocytes : 3 900/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 1 500/mm^3
Polynucléaires éosinophiles : 0/mm^3
Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
Lymphocytes : 1 300/mm^3
Monocytes : 200/mm^3
Hémoglobine : 9,2 g/dL
VGM 76 μm^3
Plaquettes : 95 000/mm^3

Question 6 *20 points*

Qu'en pensez-vous et que faites-vous ?

- **Anémie microcytaire** .... **5 points**
- **Contrôle du bilan martial** .... **5 points**
- **Recherche d'un saignement digestif** .... **5 points**
- **En particulier saignement de varices œsophagiennes** .... **5 points**

COMMENTAIRES

Les anomalies hématologiques associées à la présence d'une splénomégalie sont :

- thrombopénie et neutropénie, le plus souvent modérées et sans conséquence hémorragique ou infectieuse, périphériques par séquestration intrasplénique,
- anémie par hémodilution,
- neutropénie souvent modérée. La lignée granuleuse est alors quasiment normalement représentée dans la moelle avec cependant une diminution en proportion des formes terminales (métamyélocytes et polynucléaires).

Dossier 27

Une femme de 55 ans, consulte son généraliste pour une angine particulièrement douloureuse. À l'examen le médecin retrouve des amygdales ulcérées et des dépôts blanchâtres sur une muqueuse buccale érythémateuse. La patiente a pris spontanément de l'amoxycilline pendant 48 h avant de consulter. Sa température est de 39,3 °C, sa tension à 135/70. Le reste de l'examen est sans particularité. La patiente a un traitement œstroprogestatif de substitution depuis 4 mois. Elle a pour antécédents notables une maladie de Hodgkin traitée par chimiothérapie et radiothérapie il y a 20 ans ainsi que des crises migraineuses fréquentes qu'elle traite par aspirine ou dérivés de l'ergot de seigle, la dernière crise date de 3 semaines. Il y a 10 jours elle a été traitée pour une tendinite par de l'indométacine. La NFS est la suivante : 12,8 g/dl d'hémoglobine, 2 000 leucocytes dont 90 % de lymphocytes, 260 000 plaquettes/mm^3.

Question 1 Quel est votre diagnostic ? Justifiez-le. À quoi correspondent probablement les dépôts blanchâtres ?

Question 2 Quelle est l'étiologie la plus probable ? Justifiez.

Question 3 Quelles mesures non médicamenteuses doit-on prendre (hors examens) ?

Question 4 Quels examens demandez-vous ?

Question 5 Quel traitement proposez-vous (sans les posologies) ?

Question 6 Quelle(s) mesure(s) à long terme doit-on prendre ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

30 points

Quel est votre diagnostic ? Justifiez-le. À quoi correspondent probablement les dépôts blanchâtres ?

- Agranulocytose médicamenteuse .... 10 points
- Neutrophiles < $500/mm^3$ .... 8 points
- Reste de la NFS normale .... 4 points
- Complication infectieuse .... 2 points
- Prises médicamenteuses .... 4 points
- Infection fungique buccale (candida ++) .... 2 points

Question 2

8 points

Quelle est l'étiologie la plus probable ? Justifiez.

- Indométacine .... 4 points
- Par ordre de fréquence, comparé aux autres traitements .... 2 points
- Prise récente .... 2 points

Question 3

14 points

Quelles mesures non médicamenteuses doit-on prendre (hors examens) ?

- Hospitalisation en urgence (risque vital), si possible en hématologie .... 6 points
- Chambre isolée .... 4 points
- Personnel soignant et visites : revêtir une casaque, port d'un masque jetable, gants en cas de contact avec le patient .... 4 points

Question 4

24 points

Quels examens demandez-vous ?

- Hémocultures, au moins deux séries aéro et anaérobie .... 10 points
- Radiographie de thorax .... 4 points
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, ASAT, ALAT, γGT, PAL, bilirubine .... 2 points
- ECBU (discuté)
- Prélèvement buccal : bactériologique + mycologique .... 2 points
- Myélogramme .... 6 points

Question 5 Quel traitement proposez-vous (sans les posologies) ?

16 points

- Perfusion (base au choix) .... 2 points
- Antibiothérapie à large spectre sans attendre les résultats bactériologiques : en l'absence d'allergie = bêtalactamine (uréidopénicilline, nouvelles céphalosporines de type AXEPIM ou CEFROM) Céphalosporine de 3e génération : réponse admise.. 8 points
- En cas d'allergie à la pénicilline : AZACTAM® + vancomycine, ou céphalosporine...................................... 2 points
- Association aminoside permise, selon la fonction rénale
- Facteur de croissance : G-CSF = discuté en l'absence de signe de gravité
- Surveillance : Tension artérielle, pouls, conscience, diurèse, frissons, marbrures .... 4 points

Question 6 Quelle(s) mesure(s) à long terme doit-on prendre ?

8 points

- Contre-indication à vie de l'indométacine et apparentés (sulindac) .... 8 points

COMMENTAIRES

L'agranulocytose se définit par un taux de neutrophiles < 500/mm^3.

La première étiologie des neutropénies profondes isolées est médicamenteuse.

Dans le cas présent le Hodgkin était un leurre et les médications autres que l'indométacine sont rarement en cause dans les agranulocytoses.

Le myélogramme est de règle, afin d'éliminer une hémopathie, et dans certains contextes, rechercher des leishmanies.

L'hospitalisation est de règle, surtout en cas de fièvre.

Les antibiotiques ne sont indiqués qu'en cas de fièvre (≥ 38,5 °C, ou ≥ 38 °C à deux reprises à 1 heure d'intervalle), d'hypothermie, de choc ou de frissons. Attention aux antipyrétiques éventuellement pris par le patient, ils peuvent faussement rassurer et retarder l'instauration de l'antibiothérapie.

L'antibiothérapie doit être large, le plus souvent par une bêtalactamine. Elle doit viser les principaux BG- et les cocci gram+ de type pneumocoque. L'emploi de la vancocine est de plus en plus retardé et limité aux états de choc et aux mucites sévères. La monothérapie est de plus en plus préférée à la classique association aminoside + bêtalactamine.

L'emploi du G-CSF n'est pas systématique, il est réservé aux cas où le pronostic vital est engagé. Il n'accélère la sortie d'aplasie que de 24 à 48 h.

La réparation est rapide après l'arrêt des médicaments en cause, généralement en quelques jours.

La mortalité se situe aux alentours de 10 %, le plus souvent en raison d'un retard au diagnostic.

Dossier 28

Il s'agit d'une patiente de 65 ans que vous voyez pour une première consultation pour un chiffre de plaquettes à 1 200 000/mm^3.

Elle est asymptomatique.

Un hémogramme datant d'il y a 3 ans retrouvait un chiffre à 648 000/mm^3.

Le reste de l'hémogramme est normal.

Question 1 Quelles sont dans le cas général les causes principales de thrombocytose ?

Question 2 Quel est le bilan minimal à lui faire ?

Question 3 Quel est le diagnostic le plus probable ?

Question 4 Quel est le risque actuel et comment le prévenir ?

Un traitement par HYDREA® est démarré.

Question 5 Quels sont les effets secondaires possibles ?

Vous la revoyez à 1 an avec l'hémogramme suivant :

Leucocytes : 5 000/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 2 700/mm^3
Polynucléaires éosinophiles : 0/mm^3
Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
Lymphocytes : 1 600/mm^3
Monocytes : 700/mm^3
Hb : 12,7 g/dL
VGM : 115 μm^3
Plaquettes 410 000/mm^3

Question 6 Qu'en pensez-vous et que faites-vous ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
20 points

Quelles sont dans le cas général les causes principales de thrombocytose ?

- Tout syndrome myéloprolifératif.. 5 points
- Inflammation .... 5 points
- Carence en fer .... 5 points
- Asplénie : .... 3 points
  - o réelle .... 1 point
  - o ou fonctionnelle .... 1 point

Question 2
18 points

Quel est le bilan minimal à lui faire ?

- Bilan martial :... 4 points
  - o fer sérique... 1 point
  - o transferrine .... 1 point
  - o ou ferritinémie.. 1 point
- Bilan inflammatoire : .... 4 points
  - o VS, CRP... 1 point
- Frottis sanguin : .... 4 points
  - o recherche de corps de Jolly...................................... 2 points

Question 3
16 points

Quel est le diagnostic le plus probable ?

- Thrombocytémie primitive .... 10 points
- Car chiffre de plaquette supérieur à 1 000 000/mm^3...... 2 points
- Sans autre anomalie de l'hémogramme .... 4 points

Question 4
16 points

Quel est le risque actuel et comment le prévenir ?

- Risque de thrombose : .... 5 points
  - o artérielle et veineuse... 3 points
- Anti-agrégant plaquettaire :... 5 points
  - o aspirine .... 3 points

Un traitement par HYDREA® est démarré.

Question 5
13 points

Quels sont les effets secondaires possibles ?

- Myélosuppression : .... 5 points
  - o risque de diminution des 3 lignées .... 3 points
- Risque de complications cutanées :.................................. 3 points
  - o à type d'ulcère de jambe... 2 points

Vous la revoyez à 1 an avec l'hémogramme suivant :

Leucocytes : 5 000/mm^3
Polynucléaires neutrophiles : 2 700/mm^3
Polynucléaires éosinophiles : 0/mm^3
Polynucléaires basophiles : 0/mm^3
Lymphocytes : 1 600/mm^3
Monocytes : 700/mm^3
Hb : 12,7 g/dL
VGM : 115 μm^3
Plaquettes : 410 000/mm^3

Question 6 Qu'en pensez-vous et que faites-vous ?

17 points

- **Bon effet sur les plaquettes .... 3 points**
- **Macrocytose isolée : .... 4 points**
  - **o liée à la prise d'HYDREA® .... 4 points**
- **Ne rien changer : .... 3 points**
  - **o car effet secondaire attendu, obligatoire et sans risque .... 3 points**

COMMENTAIRES

En présence d'un chiffre de plaquettes de cet ordre, il s'agit presque obligatoirement d'un syndrome myéloprolifératif. Cependant, il s'agit d'un diagnostic d'élimination des causes secondaires.

L'asplénie peut être réelle (splénectomie) ou fonctionnelle (séquelle d'infarctus splénique...). Dans les deux cas, il existe des corps de Jolly au frottis sanguin.

Parmi les causes de macrocytose sans anémie, il faut toujours penser aux médicaments antimitotiques, comme ici l'HYDREA®. C'est aussi vrai pour les antifoliques comme le BACTRIM®.

Les complications émaillant l'évolution des patients sont les thromboses (veineuses et artérielles), les hémorragies, la fibrose médullaire et le risque de leucémie aiguë secondaire, de mauvais pronostic.

Dossier 29

Une femme de 35 ans vous est adressée pour anomalies du bilan martial.

Le fer sérique est élevé, la transferrine est normale. Le coefficient de saturation de la transferrine est à 80 %. La ferritinémie est à 525 ng/ml.

Le bilan a été réalisé dans le cadre d'une asthénie passagère.

Question 1 Sur quel élément est-il justifié d'envisager le diagnostic d'hémochromatose ?

Question 2 Quelles sont les autres causes d'hyperferritinémie ?

Question 3 Quelles sont les causes secondaires d'hémochromatose ?

Question 4 Quels examens demandez-vous pour faire le diagnostic d'hémochromatose génétique (cas le plus fréquent) ?

Le diagnostic est confirmé.

Question 5 Complétez votre bilan.

Celui-ci est négatif.

Question 6 Quel traitement est nécessaire et quel est votre objectif thérapeutique ?

Elle a un fils de 10 ans et une sœur de 32 ans. Ils demandent si des examens sont nécessaires chez eux.

Question 7 Que répondez-vous ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

10 points

Sur quel élément est-il justifié d'envisager le diagnostic d'hémochromatose ?

- Élévation du coefficient de saturation de la transferrine à plus de 45 % .... 10 points

Question 2

10 points

Quelles sont les autres causes d'hyperferritinémie ?

- Hépatosidérose dysmétabolique .... 1 point
- Toute hépatopathie chronique avec cytolyse .... 4 points
- Porphyrie cutanée tardive .... 1 point
- Dysmyélopoïèse .... 1 point
- Syndrome inflammatoire .... 3 points

Question 3

15 points

Quelles sont les causes secondaires d'hémochromatose ?

- Transfusions itératives .... 10 points
- Apport de fer intraveineux inadapté .... 5 points

Question 4

15 points

Quels examens demandez-vous pour faire le diagnostic d'hémochromatose génétique (cas le plus fréquent) ?

- Étude génétique du gène HFE .... 10 points
- Recherche de la mutation la plus fréquente, C282Y .... 5 points

Le diagnostic est confirmé.

Question 5 *30 points*

Complétez votre bilan.

- Bilan cutané :
  - o recherche d'une mélanodermie .... 3 points
- Bilan ostéo-articulaire :
  - o recherche d'arthralgies inflammatoires pouvant toucher toutes les articulations .... 2 points
- Bilan hépatologique :
  - o recherche d'une hépatomégalie .... 2 points
  - o bilan biologique hépatique .... 3 points
  - o dosage de l'α-fœtoprotéine .... 2 points
  - o échographie hépatique .... 3 points
- Bilan endocrinien :
  - o recherche des signes cardinaux du diabète .... 3 points
  - o glycémie à jeun et Hb A1c éventuellement .... 3 points
  - o les troubles sexuels sont rares chez la femme .... 1 point
  - o recherche de signes d'hypothyroïdie .... 2 points
  - o dosage de la TSHus .... 2 points
- Bilan cardiologique :
  - o recherche de signes d'insuffisance cardiaque .... 2 points
  - o contrôle de l'échographie si besoin .... 2 points

Celui-ci est négatif.

Question 6 *10 points*

Quel traitement est nécessaire et quel est votre objectif thérapeutique ?

- Saignées thérapeutiques .... 5 points
- Objectif : ferritinémie inférieure à 50 ng/ml .... 5 points

Elle a un fils de 10 ans et une sœur de 32 ans. Ils demandent si des examens sont nécessaires chez eux.

Question 7 *10 points*

Que répondez-vous ?

- Pour sa sœur :
  - o on conseille un dépistage avec bilan martial .... 3 points
  - o et recherche génétique .... 2 points
  - o car indication thérapeutique éventuelle en cas de résultat positif .... 1 point
- Pour son fils :
  - o il est recommandé d'attendre la 3e décade avant de dépister les anomalies .... 2 points
  - o par le même bilan .... 2 points

COMMENTAIRES

Il est de plus en plus fréquent de voir en consultation des patients adressés pour hyperferritinémie isolée. Il est fondamental de retenir que le test de dépistage pour aller plus loin dans le diagnostic d'une éventuelle hémochromatose est le coefficient de saturation de la transferrine qui est pathologique au-dessus de 35 %. En deçà, il n'est pas utile de demander un test génétique.

Les deux mutations recherchées en routine sont C282Y ET H63D. Du fait de l'importante hétérogenéité de la pathologie, seule, à mon sens, la forme homozygote mutée C282Y pourrait faire l'objet de questions. Les formes hétérozygotes et composites sont d'importance mineure.

L'examen clinique est souvent pauvre chez ces patients. À retenir cependant la forme « historique et classique » du diabète à peau brune (mélanodermie). Retenez les 3 principales complications de l'hémochromatose :

- hépatiques : risque de cirrhose (rarement sévère) mais surtout de carcinome hépatocellulaire+++ en cas de développement d'une cirrhose. Le risque de cirrhose est minime si le patient a une ferritinémie inférieure à 1 000 ng/ml, n'a pas d'hépatomégalie et des ASAT normales. La biopsie hépatique est de moins en moins indiquée, en l'absence de signe clinique. L'IRM hépatique est un bon examen pour évaluer la surcharge en fer, rechercher des signes de cirrhose et des micronodules suspects ;
- endocriniennes : le diabète et la thyroïde, mais aussi l'hypogonadisme, surtout chez l'homme ;
- cardiaques.

Le traitement fait appel aux saignées : initialement hebdomadaires, le volume étant adapté à la tolérance (déplétion volémique). Dès que la ferritinémie est inférieure à 50 ng/ml, un traitement d'entretien, de fréquence variable en fonction des patients, est nécessaire, à vie.

Enfin l'hémochromatose pose le problème du diagnostic génétique. Retenez que c'est au patient de prévenir la famille si il ou elle le souhaite. Il n'y a évidemment pas de diagnostic prénatal. Le dépistage se fait par un bilan martial associé à la recherche de l'anomalie déjà identifiée chez le propositus. S'il existe une surcharge, elle sera à traiter. En cas de mise en évidence d'une mutation homo ou hétérozygote sans surcharge, il n'y a pas de consensus actuellement.

Dossier 30

Un homme de 30 ans est hospitalisé en urgence pour une dyspnée majeure d'apparition progressive avec un œdème de la base du cou et une circulation collatérale hémithoracique. À l'examen clinique, il n'y a pas de ganglion périphérique palpable, pas d'hépatosplénomégalie. Il n'a aucun antécédent particulier. Il signale un prurit diffus, des sueurs nocturnes importantes depuis 2 mois et une perte de poids de 8 kg en 2 mois (poids : 65 kg).

NFS : Hb 10,0 g/dl, VGM 80 μm^3 ; Leucocytes 14 500/mm^3 (PN neutrophiles 75 %, PN éosinophiles 5 %, Lymphocytes 20 %) ; Plaquettes 555 000/mm^3 ; VS : 75 mm à la première heure ; LDH > 2N.

La radiographie du thorax montre un élargissement du médiastin supérieur avec un rapport diamètre de la masse médiastinale sur le diamètre thoracique > 0,5.

Question 1 Quels diagnostics évoquez-vous et comment les confirmer ?

Une étude histologique révèle un tissu tumoral contenant des cellules de Sternberg.

Question 2 Quels sont les examens réalisés pour compléter le bilan d'extension de cette maladie ?

Ce bilan révèle une atteinte pulmonaire de contiguïté et une atteinte ganglionnaire latérotrachéale et médiastinale antérieure. Le reste du bilan est normal.

Question 3 À quel stade classez-vous la maladie avec les éléments de l'observation ?

Question 4 En dehors des éléments qui vous ont permis de classer la maladie, quels sont les éléments de valeur pronostique péjorative dans cette observation ?

Le traitement décidé comporte 6 cures d'ABVD (Adriamycine - Bléomycine - Vinblastine - DÉTICÈNE®).

Question 5 Quel est le bilan à faire avant la chimiothérapie pour surveiller la toxicité de ces médicaments ? Précisez la toxicité respective de chaque drogue.

GRILLE DE CORRECTION

Question 1 Quels diagnostics évoquez-vous et comment les confirmer ?

36 points

- Le diagnostic le plus probable est celui de maladie de Hodgkin, devant : .... 5 points
  - o un syndrome ganglionnaire médiastinal compliqué d'un syndrome cave supérieur........ 3 points
  - o l'âge du patient .... 1 point
  - o le prurit diffus........ 1 point
  - o les signes généraux, en particulier les sueurs nocturnes .... 2 points
  - o l'anémie et la thrombocytose, probablement inflammatoire........ 1 point
  - o l'éosinophilie........ 1 point
- Sont présents mais moins spécifiques :
  - o l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles .... 1 point
  - o le syndrome inflammatoire biologique .... 1 point
  - o les LDH élevés........ 1 point
- Les diagnostics différentiels qui peuvent se discuter sont :
  - o une autre hémopathie : lymphome à grandes cellules, lymphome lymphoblastique : .... 3 points
    - rien dans l'observation ne permet de l'éliminer
  - o une pathologie infectieuse en particulier tuberculeuse :........ 2 points
    - vont dans ce sens : les signes généraux, le syndrome inflammatoire .... 1 point
    - vont à l'encontre : la taille du médiastin, le syndrome cave supérieur........ 1 point
  - o l'aspect radiologique élimine *a priori* une sarcoïdose ou une autre maladie tumorale........ 2 points
  - o en l'absence d'adénopathie périphérique, il faut une preuve histologique de la masse médiastinale :........ 5 points
    - par médiastinoscopie ou abord chirurgical direct ou biopsie sous scanner........ 5 points

Une étude histologique révèle un tissu tumoral contenant des cellules de Sternberg.

Question 2
19 points

Quels sont les examens réalisés pour compléter le bilan d'extension de cette maladie ?

- Compléter le bilan d'extension :
  - o TDM abdominopelvien .... 4 points
  - o biopsie ostéomédullaire .... 4 points
  - o à discuter : TEP .... 3 points
- Obtenir des facteurs pronostiques :
  - o albuminémie .... 2 points
  - o sérologie VIH .... 2 points
  - o sérologie réglementaires avant une cryopréservation de sperme : hépatite B et C, HTLV1, TPHA-VDRL .... 2 points
- Bilan préthérapeutique :
  - o échographie cardiaque .... 2 points

Ce bilan révèle une atteinte pulmonaire de contiguïté et une atteinte ganglionnaire latérotrachéale et médiastinale antérieure. Le reste du bilan est normal.

Question 3
12 points

À quel stade classez-vous la maladie avec les éléments de l'observation ?

- Stade II .... 3 points
- E .... 3 points
- B .... 3 points
- b .... 3 points

Question 4
7 points

En dehors des éléments qui vous ont permis de classer la maladie, quels sont les éléments de valeur pronostique péjorative dans cette observation ?

- La taille du médiastin (« Bulky ») : rapport supérieur à 0,35 .... 7 points

Le traitement décidé comporte 6 cures d'ABVD (Adriamycine - Bléomycine - Vinblastine - DÉTICÈNE®).

Question 5
26 points

Quel est le bilan à faire avant la chimiothérapie pour surveiller la toxicité de ces médicaments ? Précisez la toxicité respective de chaque drogue.

- Certaines toxicités aiguës sont communes à l'ensemble du protocole :
  - o toxicité digestive : nausées, vomissements, pris en charge par les sétrons .... 1 point
  - o toxicité sur les cheveux : alopécie transitoire........ 1 point
  - o toxicité muqueuse : en particulier mucite buccale, avec risque de surinfection fongique .... 1 point
  - o toxicité gonadique : risque d'azoospermie .... 2 points
  - o toxicité hématologique : risque de leuconeutropénie, nadir à J10 environ, risque d'anémie et de thrombopénie moins marquée .... 2 points
- Chaque médicament a des toxicités aiguës et à distance :
  - o Adriamycine : toxicité cardiaque dose dépendante (environ 550 mg/m^2 de dose cumulative)........ 3 points
  - o Bléomycine : risque de pneumopathie aiguë immuno-allergique pendant le traitement, risque de réaction allergique générale à l'injection, toxicité cutanée (traînées brunes sur les zones de frottement ou de grattage). À distance, risque de fibrose pulmonaire (risque dose-dépendant) .... 3 points
  - o Vinblastine : risque de neuropathie périphérique (sensitivomotrice) et autonomique (en particulier, risque de constipation, voire d'iléus) .... 3 points
  - o DÉTICÈNE® : pas de toxicité spécifique (très émétisant) .... 3 points
- Le bilan à faire avant le traitement découle de ces toxicités :
  - o échographie cardiaque (anthracycline)........ 3 points
  - o épreuves fonctionnelles respiratoires éventuellement........ 2 points
  - o spermogramme (en même temps que la cryopréservation) .... 2 points

COMMENTAIRES

Il s'agit d'une présentation classique de maladie de Hodgkin. Le syndrome cave supérieur doit faire débuter un traitement anticoagulant. Il ne faut pas prescrire de corticoïdes à l'aveugle sans preuve histologique. Le diagnostic doit être fait en urgence pour permettre un traitement rapide.

La première question est difficile et doit faire connaître parfaitement la question « syndrome médiastinal ». L'aspect radiologique est souvent évocateur, surtout quand la masse est très volumineuse. Dans le cas contraire, ne pas oublier tuberculose et sarcoïdose.

Les facteurs pronostiques de maladie de Hodgkin sont variables en fonction du stade :

- I et II : essentiellement les grosses masses tumorales (« Bulky » médiastin : rapport tumeur sur médiastin en T5-T6 > 0,35, masse tumorale > 10 cm), le syndrome inflammatoire, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, l'âge supérieur à 50 ans ;
- III et IV : age > 45 ans, sexe masculin, stade IV, albuminémie < 40 g/l, hémoglobine < 10,5 g/dl, leucocytes > 15 000/mm^3, lymphocytes < 600/mm^3 ou < 8 %.

Dossier 31

Annales SUD 1999

Un homme de 19 ans présente des adénopathies sus-claviculaires gauches découvertes de façon fortuite. Les autres aires ganglionnaires sont libres et il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. L'état général est conservé.

L'hémogramme est le suivant : hémoglobine 14,2 g/dl, leucocytes 12 500/mm^3 dont 80 % de polynucléaires neutrophiles, plaquettes 450 000/mm^3 et VS à 45 mm à la première heure. L'ionogramme sanguin et le bilan hépatique sont normaux, la radiographie de thorax et le scanner thoracique montrent des adénopathies latérotrachéales, bilatérales, asymétriques et isolées sans atteinte inter-bronchique ni atteinte pulmonaire.

Question 1 Quels sont, dans cet énoncé, les éléments en faveur du diagnostic de maladie de Hodgkin ?

Une biopsie ganglionnaire est effectuée confirmant le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Question 2 Quel est le type le plus probable chez ce patient ?

Question 3 Quels examens vous paraissent indispensables à prescrire dans le bilan chez ce patient ?

Question 4 En supposant que ces examens soient normaux, quel est le stade clinique d'extension de ce patient ?

Il est traité notamment par l'association MOPP comportant la méchlorétamine (alkylant), l'Oncovin (alcaloïde de la pervenche), la procarbazine (proche des alkylants) et la prednisone.

Question 5 Quels sont les effets secondaires à court et moyen terme ?

Question 6 Quelle est l'espérance de guérison de ce patient ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
15 points

Quels sont, dans cet énoncé, les éléments en faveur du diagnostic de maladie de Hodgkin ?

- Le terrain : homme jeune .... 2 points
- Le caractère pathologique (au sens tumoral) des adénopathies (localisation sus-claviculaire)................. 5 points
- L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles............ 3 points
- La présence d'un syndrome ganglionnaire médiastinal évocateur, en particulier par son caractère sus-carénaire et l'asymétrie des ganglions .... 5 points

Une biopsie ganglionnaire est effectuée confirmant le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Question 2
10 points

Quel est le type le plus probable chez ce patient ?

- Lymphome Hodgkinien classique .... 5 points
- De sous-type scléronodulaire .... 5 points

Question 3
27 points

Quels examens vous paraissent indispensables à prescrire dans le bilan chez ce patient ?

- Compléter le bilan d'extension :
  - o TDM abdominopelvienne :.. 5 points
    - parfois complétée par une échographie abdominale...1 point
  - o biopsie ostéomédullaire.. 5 points
  - o à discuter : TEP... 4 points
- Obtenir des facteurs pronostiques :
  - o LDH.. 3 points
  - o albuminémie .... 3 points
  - o sérologie VIH... 2 points
  - o sérologies réglementaires avant une cryopréservation de sperme : hépatite B et C, HTLV1, TPHA-VDRL........... 2 points
- Bilan préthérapeutique :
  - o échographie cardiaque .... 2 points

Question 4
12 points

En supposant que ces examens soient normaux, quel est le stade clinique d'extension de ce patient ?

- Stade II (atteinte de plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme) .... 6 points
- A : pas de signes généraux .... 6 points

Il est traité notamment par l'association MOPP comportant la méchlorétamine (alkylant), l'Oncovin (alcaloïde de la pervenche), la procarbazine (proche des alkylants) et la prednisone.

Question 5
26 points

Quels sont les effets secondaires à court et moyen terme ?

- À court terme :
  - o alopécie, survenant 15 à 20 jours après le début du traitement, réversible à son arrêt .... 3 points
  - o troubles digestifs : nausées et vomissement .... 3 points
  - o constipation (Oncovin) .... 1 point
  - o neuropathie périphérique sensitive des 4 membres, puis sensitivomotrice si aggravation (Oncovin) .... 2 points
  - o éruption cutanée, voire érythrodermie (Procarbazine) ... 1 point
  - o effets secondaires des corticoïdes : rétention hydrosodée, HTA, hypokaliémie, hyperglycémie, risque de décompensation psychiatrique .... 4 points
- À moyen terme, deux effets secondaires majeurs :
  - o azoospermie .... 6 points
  - o risque de tumeurs secondaire et en particulier de leucémie aiguë secondaire .... 6 points

Question 6
10 points

Quelle est l'espérance de guérison de ce patient ?

- 90 % à 10 ans .... 10 points

COMMENTAIRES

Il s'agit d'un dossier classique de maladie de Hodgkin.

La nouvelle classification de l'OMS sépare les lymphomes hodgkiniens (nouvelle terminologie que l'on préfère à maladie de Hodgkin) en « classique » et « à prédominance lymphocytaire nodulaire » (anciennement maladie de Poppema). Le lymphome hodgkinien classique est séparé en 4 sous-types de répartition inégale : les sous-types sclérosant nodulaire (2/3) et à cellularité mixte (1/3) représentent quasiment l'ensemble des cas. D'une manière beaucoup plus rare, il existe des sous-types riches en lymphocytes et avec déplétion lymphoïde.

Peu d'examens sont nécessaires au bilan initial d'une maladie de Hodgkin. L'échographie abdominale peut se discuter pour affiner la visualisation des parenchymes spléniques et hépatiques et les hiles du foie et de la rate.

La TEP-FDG va prendre beaucoup d'ampleur dans la prise en charge des maladies de Hodgkin tant sur le plan diagnostique (bilan d'évaluation initial, couplé au TDM) que sur l'évaluation de fin de traitement (masse résiduelle), voire l'évaluation précoce. Le principe consiste à injecter un soluté où le glucose porte un atome de fluor marqué. L'incorporation du traceur se fait dans tous les tissus où le métabolisme est intense, que ce soit pour des raisons physiologiques (myocarde par exemple) ou pathologiques (masses tumorales). Des clichés sont pris et des fusions avec des coupes de scanner sont le plus souvent réalisées.

La classification d'Ann-Arbor est à connaître : elle a une signification pronostique majeure et permet de décider le traitement. Les dernières modifications de cette classification ne font plus cas du syndrome inflammatoire biologique mais précisent la présence ou non d'une forte masse tumorale (« bulky »).

La question de thérapeutique est aujourd'hui complètement dépassée : plus aucune équipe ne traite les patients en première ligne par l'association historique MOPP : cette association a été supplantée par les polychimiothérapies à base d'anthracyclines (ABVD et autres) car elles sont plus efficaces et moins toxiques (surtout à long terme).

Il est toujours difficile de parler de guérison dans ces maladies. Les risques de rechute à long terme et surtout de toxicité parfois létale (leucémies aiguës secondaires en particulier) sont importants à expliquer aux patients. Cependant, dans ces formes localisées, l'évolution favorable est la règle.

Dossier 32

Annales SUD

Une femme de 25 ans est hospitalisée d'urgence en raison de l'apparition, en 3 jours, d'un purpura diffus. L'examen de cette patiente en bon état général, apyrétique, montre des pétéchies diffuses et des ecchymoses des membres apparues spontanément. On trouve quelques bulles hémorragiques buccales. Il n'y a pas d'autres signes hémorragiques. Les dernières règles, il y a 20 jours, étaient normales. Le reste de l'examen clinique est normal.

À l'interrogatoire, on ne trouve pas d'antécédent, en particulier aucune prise médicamenteuse récente. Aucun symptôme notable n'a précédé l'apparition du purpura.

La NFS faite juste avant l'hospitalisation montre :

Hémoglobine : 12,5 g/dl
VGM : 92 μm^3
Leucocytes : 4 500/mm^3
Neutrophiles : 65 %
Éosinophiles : 4 %
Lymphocytes : 20 %
Monocytes : 11 %
Plaquettes : 15 000/mm^3 (absence d'agrégat plaquettaire vérifié sur le frottis)
VS : 15 mm à la première heure

Question 1 Quel est le diagnostic le plus vraisemblable ?

Plusieurs examens sont indispensables en urgence (réponse < 2 heures).

Question 2 Lesquels ? Quels sont les résultats attendus ?

Afin de préciser votre hypothèse diagnostique, d'autres examens biologiques doivent être prescrits, hors urgence.

Question 3 Lesquels ?

Question 4 Quels sont les risques immédiats encourus par la patiente ? En fonction de ces risques, quelle surveillance l'interne doit instituer ?

Vous instaurez un traitement corticoïde (Prednisone, 1 mg/kg/jour) pendant 3 semaines, avec une décroissance lente sur 3 mois.

Question 5 Quels sont les principaux effets secondaires dont vous surveillez l'apparition ?

GRILLE DE CORRECTION

Question 1

10 points

Quel est le diagnostic le plus vraisemblable ?

- Purpura thrombopénique auto-immun .... 10 points

Plusieurs examens sont indispensables en urgence (réponse < 2 heures).

Question 2

26 points

Lesquels ? Quels sont les résultats attendus ?

- Frottis sanguin .... 5 points
  - à la recherche de cellules anormales .... 1 point
  - il doit être ici normal
- Bilan d'hémostase .... 5 points
  - avec DDimères, TP et fibrinogène .... 2 points
  - à la recherche d'une CIVD .... 2 points
  - le TP doit être supérieur à 75 %, le fibrinogène supérieur à 2 g/l
  - les DDimères sont absents
- Myélogramme par ponction sternale .... 5 points
  - recherche la présence de mégacaryocytes, typiquement en grand nombre et de morphologie normale .... 3 points
- Élimine le diagnostic différentiel le plus grave : leucémie aiguë .... 3 points

Afin de préciser votre hypothèse diagnostique, d'autres examens biologiques doivent être prescrits, hors urgence.

Question 3

12 points

Lesquels ?

- Sont à réaliser :
  - sérologie VIH .... 3 points
  - sérologie de l'hépatite C .... 3 points
  - recherche des facteurs antinucléaires .... 3 points
  - test de Coombs direct globulaire .... 3 points

Question 4
32 points

Quels sont les risques immédiats encourus par la patiente ? En fonction de ces risques, quelle surveillance l'interne doit instituer ?

- Le risque est celui d'un syndrome hémorragique non contrôlé. Le risque vient de l'abondance et/ou de la localisation du saignement.. 5 points
- L'interne doit donc surveiller :
  - o tout saignement abondant : .... 3 points
    - en particulier cutanéomuqueux (épistaxis, hématome extensif) ou digestif. .... 5 points
    - ce saignement peut être occulte (digestif), les signes de choc hémorragique doivent donc être surveillés : soif, pâleur, dyspnée, saturation en oxygène, TA, fréquence cardiaque toutes les 3 heures.................. 3 points
  - o l'examen neurologique à la recherche de signes évocateurs d'hémorragie méningée ou d'hématome intracérébral : .... 5 points
    - surveillance de la conscience et des pupilles toutes les 3 heures, examen neurologique complet toutes les 12 heures .... 5 points
  - o un examen ophtalmologique de référence (fond d'œil) .... 3 points
    - puis surveillance simple du champ visuel.................. 3 points

Vous instaurez un traitement corticoïde (Prednisone, 1 mg/kg/jour) pendant 3 semaines, avec une décroissance lente sur 3 mois.

Question 5
20 points

Quels sont les principaux effets secondaires dont vous surveillez l'apparition ?

- Rétention hydrosodée : prise de poids, mesure régulière de la TA .... 4 points
- Apparition d'une hypokaliémie : dosage du potassium dans le sang toutes les semaines initialement puis tous les 15 jours .... 4 points
- Hyperglycémie : surveillance des symptômes (signes cardinaux du diabète), glycémie capillaire si suspicion..... 4 points
- Décompensation psychiatrique : surveillance par l'entourage et consultations régulières .... 4 points
- Risque de réactivation d'un problème infectieux latent : prise régulière de la température, consultation si fièvre, frisson .... 4 points

COMMENTAIRES

Il n'y a pas de terminologie précise de cette pathologie : purpura thrombopénique immunologique, auto-immun. Le terme idiopathique doit être évité.

En théorie, et en pratique, il faut toujours contrôler un examen médullaire avant de porter le diagnostic. Le résultat peut et doit être donné rapidement.

Le frottis sanguin est précieux pour rechercher simplement des cellules anormales. Il n'est pas utile de rechercher une fausse thrombopénie (comme c'est pourtant noté dans l'énoncé...) quand la thrombopénie s'accompagne d'un syndrome hémorragique : elle est forcément vraie.

Le bilan complémentaire doit être très simple : deux virus connus pour pouvoir donner de tels tableaux : VIH et virus de l'hépatite C, bilan immunologique simple (FAN, parfois antiphospholipides ou anti-β2GP1), test de Coombs direct globulaire (pour caractériser un éventuel syndrome d'Evans : anémie hémolytique auto-immune et thrombopénie auto-immune) qui pose des problèmes thérapeutiques spécifiques. Les tests immunologiques plaquettaires (Test de Dixon et autres) sont inutiles car faiblement sensibles et spécifiques et d'aucune aide pour la thérapeutique.

Bien retenir que la thrombopénie expose à des risques hémorragiques cutanéomuqueux et jamais d'hématomes musculaires ou d'hémarthroses qui doivent faire évoquer une pathologie de la coagulation. Ce type de question est difficile car tout oubli de surveillance peut se répercuter sur la vie du malade... et sur votre note au dossier. Le fond d'œil est très discuté et rarissimement fait mais il est difficile de na pas l'évoquer...

Les effets secondaires des corticoïdes dépendent de la dose et surtout de la durée de prescription. Par exemple, sur une période relativement courte comme ici, le risque ostéoporotique est négligeable et ne doit pas être prévenu.

Dossier 33

Annales NORD 2001

Une femme de 60 ans vient pour des douleurs lombaires récentes, permanentes et invalidantes. Ces douleurs s'accompagnent de vomissements et d'une altération de l'état général avec une asthénie importante.

Biologiquement, la NFS objective : hémoglobine 8 g/dl, GR $3{,}10^6$/mm^3, hématocrite 30 %, réticulocytes 52 000/mm^3 ; Leucocytes 5 600/mm^3 (neutrophiles 60 %, éosinophiles 0 %, basophiles 0 %, lymphocytes 30 %, monocytes 10 %) ; Plaquettes 127 000/mm^3.

VS : 70 mm à la première heure ; CRP 45 mg/l.

Créatinine 160 µmol/l ; Calcémie 3,50 mmol/l.

Électrophorèse des protides sériques : albumine 37 g/l, $alpha_1$ 2 g/l, $alpha_2$ 10 g/l, bêta 9 g/l, gamma 2 g/l.

Protéinurie des 24 heures : 2 g.

On suspecte un myélome multiple.

Question 1 Quels examens complémentaires allez-vous demander pour confirmer le diagnostic ?

Pour compléter votre bilan, vous demandez des radiographies de squelette complet.

Question 2 Quels éléments pouvez-vous objectiver pour conforter votre diagnostic ?

Il existe plusieurs anomalies osseuses à la radiographie sur les différents membres.

Question 3 Comment classer-vous ce myélome multiple ?

Question 4 Quel examen biologique allez-vous demander pour préciser le pronostic du myélome ?

Question 5 Comment interprétez-vous l'anémie et l'augmentation de la VS ?

Question 6 Faut-il programmer un scanner abdominal avec injection ? Justifiez votre réponse.

GRILLE DE CORRECTION

Question 1
28 points

Quels examens complémentaires allez-vous demander pour confirmer le diagnostic ?

- Mise en évidence du contingent monoclonal : .... 2 points
  - o électrophorèse des protides urinaires et immuno-électrophorèse pour qualifier l'isotype du contingent monoclonal.. 4 points
  - o la recherche du contingent monoclonal par immuno-électrophorèse doit aussi se faire dans le sérum malgré l'hypogammaglobulinémie. .... 4 points
  - o en particulier, la recherche d'une IgD monoclonale doit être spécifiquement demandée................................ 1 point
- Myélogramme par ponction sternale :.............................. 4 points
  - o décompte et aspect cytologique de la plasmocytose médullaire.. 3 points
- Radiographie du squelette osseux complet (sauf les extrémités distales des 4 membres) : .... 4 points
  - o recherche de lésions typiques lytiques.......................... 3 points
- Deux des trois examens compatibles sont suffisants pour porter le diagnostic de myélome.............................. 3 points

Pour compléter votre bilan, vous demandez des radiographies de squelette complet.

Question 2
14 points

Quels éléments pouvez-vous objectiver pour conforter votre diagnostic ?

- Le plus fréquemment : recherche de lésions lytiques : géodes dites à l'emporte-pièce, c'est-à-dire sans liseré condensant... 7 points
- Il peut parfois exister une ostéoporose diffuse .... 2 points
- Des fractures ou des tassements (vertébraux) sont à rechercher .... 2 points
- Les lésions ostéocondensantes sont rarissimes .... 1 point
- Toutes ces lésions peuvent exister sur n'importe quelle pièce osseuse sauf les segments distaux des membres. .... 2 points

Il existe plusieurs anomalies osseuses à la radiographie sur les différents membres.

Question 3
8 points

Comment classer-vous ce myélome multiple ?

- III car hypercalcémie, anémie, lésions osseuses................. 4 points
- B car insuffisance rénale (créatinine ≥ 160 µmol/l) .... 4 points

Question 4
10 points

Quel examen biologique allez-vous demander pour préciser le pronostic du myélome ?

- Dosage de la β2 microglobulinémie .... 10 points

Question 5
20 points

Comment interprétez-vous l'anémie et l'augmentation de la VS ?

- Il s'agit d'une anémie macrocytaire (VGM = 100 μ^3) arégénérative .... 5 points
- L'hypothèse principale est celle d'une anémie liée au myélome .... 5 points
- La vitesse de sédimentation est augmentée car il existe un syndrome inflammatoire biologique .... 5 points
- Comme en témoignent la CRP élevée et l'hyper-α2globulinémie .... 3 points
- La VS ne pouvant être liée au myélome puisqu'il est à chaînes légères .... 2 points

Question 6
20 points

Faut-il programmer un scanner abdominal avec injection ? Justifiez votre réponse.

- Non, il s'agit d'un examen formellement contre-indiqué : .... 5 points
  - o car il s'agit d'un patient présentant une insuffisance rénale probablement aiguë dans un contexte de déshydratation et d'hypercalcémie .... 3 points
  - o et qu'il est atteint d'un myélome avec présence de chaînes légères urinaires probable .... 4 points
- L'injection d'iode risquerait d'occasionner une nécrose tubulaire aiguë : .... 4 points
  - o et donc d'aggraver son insuffisance rénale, qui pourrait devenir définitive et terminale nécessitant dialyse .... 4 points

COMMENTAIRES

Les particularités d'un myélome à chaînes légères sont à connaître, en particulier les aspects diagnostiques : pas d'hypergammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie, pas d'augmentation de la VS (la question n° 5 est assez piégeante...) ou de rouleaux au frottis sanguin. Il existe alors deux diagnostics différentiels : le myélome non sécrétant ou non excrétant qui n'a pas de fraction monoclonale urinaire et le myélome à IgD qui est difficile à diagnostiquer et nécessite une recherche spécifique à l'immuno-électrophorèse.

Deux éléments sont discutables dans ce dossier :

- la question n° 4 est discutable : chez les patients insuffisants rénaux, la $\beta 2$ microglobuline est systématiquement élevée, et son impact pronostique est inconnu. Retenez tout de même que c'est le facteur pronostique le plus puissant chez les patients atteints de myélome ;
- le chiffre d'insuffisance rénale est le cut-off pour passer en stade B dans la classification pronostique de Durie et Salmon. Il aurait été plus judicieux de mettre 159 ou 161 μmol/l...

Les contre-indications thérapeutiques du myélome sont très importantes à connaître : iode, AINS et d'une manière générale tous les néphrotoxiques.

Achevé d'imprimer en août 2005
sur les presses de Normandie Roto Impression s.a.s.
à Lonrai (Orne)
N° d'imprimeur : 05-2227
Dépôt légal : septembre 2005

Imprimé en France